

Ursula Löwe

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER
FERMENTATIVE STÖRUNGEN WÄHREND DER
STRAHLENBEHANDLUNG MIT KONVENTIONELLEN
RÖNTGEN - UND MEGAVOLT - STRAHLEN

Frankfurt am Main 1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551901_0031

Aus dem Universitäts-Röntgen-Institut
Frankfurt am Main

Direktor: Professor Dr.W.Lorenz

Klinische Untersuchungen über fermentative
Störungen während der Strahlenbehandlung
mit konventionellen Röntgen- und Megavolt-
Strahlen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der hohen medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Ursula Löwe

aus Leipzig

Frankfurt/Main 1965



Dekan: Professor Dr.Frick
Referent: Professor Dr.Hellriegel
Korreferent: Professor Dr.Lorenz

Mündliche Prüfung: 14.10.65

Herrn Professor Dr.med.Werner H e l l r i e g e l
danke ich sehr für die Überlassung des Themas
und seine ständige Unterstützung; außerdem dem
Universitäts-Röntgen-Institut Frankfurt/Main
für die Bereitstellung der Reagenzien, die mir
die Durchführung des experimentellen Teils der
Arbeit ermöglichten.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	7
2 Literatur	8
2.1 Allgemeines über Enzyme	8
2.1.1 Eigenschaften und Vorkommen der LDH	9
2.1.2 Die Bedeutung der MDH	10
2.1.3 Die Milchsäure im menschlichen Organismus	10
2.1.4 Das DPN als Co-Ferment der LDH und MDH	11
2.2 Das Verhalten der LDH, MDH und MS bei krebs- kranken Patienten vor, während und nach der Strahlentherapie	11
2.2.1 Normal gefundene Fermentwerte bei Krebskran- ken vor und im Laufe der Strahlenbehandlung	12
2.2.2 Erhöhte Fermentaktivitätswerte vor Beginn der Bestrahlung und unter dieser	12
2.2.3 Abfall der (anfangs erhöhten) Werte unter der Bestrahlung	13
2.2.4 Die MS im Blut und ihr Verhalten unter der Bestrahlungsbehandlung Krebskranker	14
2.3 Ursachen für die verschiedenen Ferment- und Substratwerte im menschlichen Organismus	14
3 Material, Methodik und Hinweise zur Technik	16
3.1 Material und Methodik	16
3.2 Gewinnung der für die Untersuchungen not- wendigen Serumproben	18
3.3 Haltbarkeit der für Enzym- und Substratakti- vitätsbestimmungen vorgesehenen Serumproben	19
4 Eigene Untersuchungen und ihre Ergebnisse	21
4.1 Zusammenstellung der Patienten nach ihren Diagnosen und ihrer Bestrahlungsart	21
4.2 Kurze Anamnesen, Befunde, Diagnosen und Fer- ment- sowie MS-Werte der strahlenbehandelten Patienten	23

	Seite
4.3 Auswertung der eigenen Untersuchungen	57
4.3.1 Das Verhalten der Serumfermentaktivitäten der LDH und MDH sowie der MS-Konzentration vor Bestrahlungsbeginn	57
4.3.2 Verlaufskontrolle der LDH- und MDH-Aktivitäten und der MS-Konzentration im Serum unter der Strahlentherapie	58
4.3.3 Auswertung der Fermentdiagramme	58
4.3.4 Vergleich der Fermentaktivitäten von LDH und MDH sowie der MS-Konzentration im Serum vor der Behandlung und bei ihrem Abschluß	60
5 Diskussion der Ergebnisse	63
5.1 Schwankungsbreite der Aktivitäten der LDH und MDH und der MS-Konzentration im Blut	64
5.2 Das Problem der Fermententgleisung	66
5.3 Bedeutung der Ferment- und Substratbestimmungen für die Krebsdiagnostik und -therapie	66
5.4 Prognostische Aussagemöglichkeit (bei bereits gesicherter Diagnose)	69
5.5 Praktisch klinische Konsequenzen	70
6 Zusammenfassung	73
7 Literaturverzeichnis	75

Alphabetisches Verzeichnis der Abkürzungen

AZ = Allgemeinzustand
B = Betatron
Bef. = Befund
bideest. = bideestillata
Ca = Carcinom
d = Durchmesser
dest. = destillata
d.h. = das heißt
DPN = Diphosphopyridinnucleotid
DPNH + H⁺ = hydriertes Diphosphopyridinnucleotid
E = Einheiten
E₁-E₂ = Extinktionsänderung
erh. = erhöht
ern. = erniedrigt
EZ = Ernährungszustand
HD = Herddosis
histol.ges. = histologisch gesichert
J. = Jahre
K.A. = kurze Anamnese
Krebskranke = Hierunter verstehen wir nicht nur
Ca-Kranke, sondern auch an Sarkom,
Melanom oder Lymphogranulomatose
Erkrankte
KZ = Körperzustand
LDH = Lactatdehydrogenase = Milchsäuredehydrogenase
li = links
MDH = Malatdehydrogenase = Äpfelsäuredehydrogenase
M. = Morbus, z.B. Morbus Hodgkin = Lymphogranulomatose
mg = Milligramm
ml = Milliliter
MS = Milchsäure
MeV = Megavolt
n = normal
n. = nach
op. = operiert
Pat. = Patient(en)
P.E. = Probe-Excision
r = Röntgen
re = rechts
reduz. = reduziert
S = Serum
s.a. = siehe auch
st. = stark
TE = Totalexstirpation
UV = ultraviolett
WV = Wiedervorstellung

220 kV $\hat{=}$ konventionellen Röntgenstrahlen

1 Einleitung =====

Seit WARBURGs spektrophotometrischer Messung von Fermentaktivitäten und der Herstellung dazu notwendiger Testkombinationen von der Biochemica Boehringer, Mannheim, sind die Fermentaktivitätsbestimmungen fast zur Routinemethode geworden.

In dieser Arbeit wird untersucht, ob man an Hand von Fermentaktivitätsbestimmungen im Serum bei Krebskranken eventuelle Rückschlüsse auf Therapieerfolg und Prognose ziehen kann.

Auf Anregung von Herrn Professor W. Hellriegel habe ich mir zur Aufgabe gestellt, Patienten, die entweder mit nieder- oder hochenergetischen Röntgenstrahlen behandelt wurden, während der Bestrahlungsdauer zu verfolgen.

30 Patienten (6 bereits mit Erfolg operiert, 24 inoperabel) wurden vor, meist 1 und 2 Tage nach der Erstbestrahlung sowie wöchentlich bis zum Bestrahlungsende sowohl allgemein als auch auf ihre MDH-, LDH- und Milchsäureaktivitätswerte im Serum hin untersucht.

Inwieweit die Änderungen - Absinken oder Ansteigen - der einzelnen Fermente in Abhängigkeit zueinander stehen und ob daraus evtl. für die Strahlentherapie ein neuer Weg zur früheren Erfassung des Ansprechens des Tumors auf die Bestrahlung sowie den weiteren Verlauf und die Prognose der Krankheit für jeden einzelnen Patienten Aufschluß geben, wird hier dargestellt.

2 Literatur =====

2.1 Allgemeines über Enzyme

In der belebten Natur werden nahezu alle chemischen Reaktionsabläufe von Enzymen in Gang gesetzt oder gesteuert.

LAVOISIER nahm die Verbrennungen im Organismus als ein typisches Kennzeichen des tierischen Lebens an. 1835 erkannte BERZELIUS die katalytische Natur der enzymatischen Umsetzungen und die Eiweißnatur der Enzyme. Man stellte fest, daß der Stoffwechsel an Enzyme gebunden ist.

Die Befunde WARBURGs (1925), daß in Krebszellen die Glykolyse erheblich gesteigert ist, haben sowohl der Forschung als auch der Therapie eine neue Richtung gewiesen.

Fermentbestimmungen werden in verschiedenen Gebieten durchgeführt. Es gelingt der Fermentnachweis in Exkreten, in Organpunkaten und im Blut.

Das Serum enthält fett-, eiweiß- und stärke-spaltende Fermentsysteme, Enzyme der Glykolyse und Fermente des Zitronensäurezyklus.

Die Fermente werden von den Zellen des Organismus gebildet und können durch Passieren der Zellmembran in das Blut gelangen. Das Plasma weist im wesentlichen keinen Stoffwechsel auf. Die meisten Fermente sind im Serum funktionsuntüchtig, da ihnen die entsprechenden Co-Fermente und Substrate wenigstens unter normalen Bedingungen im Serum nicht zur Verfügung stehen (HESS).

Die Fermente sind nicht organ-spezifisch. Wir finden in verschiedenen Organzellen zwar immer wieder dieselben Enzyme, doch ist ihre Konzentration sehr unterschiedlich, jeweils angepaßt an die Funktion des betreffenden Organs. So ist jede

Organzelle mit einem für sie charakteristischen „Enzymmuster“ ausgestattet.

Wir haben für unsere Untersuchungen je ein Ferment des Zitronensäurezyklus und eins der Glykolyse sowie die Milchsäure herausgegriffen.

Ein Enzym setzt sich aus einem spezifischen Eiweißkörper und einem unspezifischen Co-Faktor zusammen.

Die LDH und MDH sind DPN-abhängige Enzyme, die schnell aus dem Serum eliminiert werden. Als biochemische Katalysatoren stellen sie Oxydoreduktasen dar, die zur Gruppe der anaeroben Transhydrogenasen rechnen.

2.1.1 Eigenschaften und Vorkommen der LDH

Die Lactatdehydrogenase wurde 1919 von MEYERHOF im quergestreiften Muskel entdeckt. KUBOWITZ und OTT wiesen 1943 im menschlichen Serum LDH nach und isolierten sie in kristallisierter Form aus Skelettmuskel und Tumorgewebe. Als Repräsentant der Glykolyse kommt die LDH weit verbreitet in allen Geweben vor, hauptsächlich in Nieren, Skelett- und Herzmuskel, in Leber sowie in Blutzellen und im Tumorgewebe. Relativ gering ist der Fermentgehalt im Serum.

Die LDH katalysiert die Reaktion



wobei das Gleichgewicht stark auf der rechten Seite liegt, so daß wir nur Brenztraubensäure, DPNH und Phosphatpuffer zur Serumverdünnung zu geben brauchen, und der Abfall der Extinktion durch die DPNH-Hydrierung beginnt.

Im Serum ist die LDH fermentativ inaktiv, da ihr Co-Ferment, die das Vitamin Nikotinsäureamid enthaltende sogen.Codehydrase I, im Serum fehlt.

Die LDH ist stabiler als die MDH und ein relativ tumorspezifisches Ferment.

Nach WROBLEWSKY finden wir im Normalserum 440 E/ml S (Schwankungsbreite: 200-500 E).

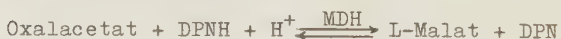
2.1.2 Die Bedeutung der MDH

Als Vertreter des Zitronensäurezyklus wurde die Malatdehydrogenase 1910 gleichzeitig von THUNBERG sowie von BATELLI und STERN entdeckt. HESS und GEHM wiesen sie im menschlichen Serum nach.

Die Äpfelsäuredehydrogenase kommt ebenfalls in allen Zellen vor, in größeren Mengen vor allem im Herz- und Skelettmuskel, in Leber, Hirn und Nieren. Sie ist in den Zellen hauptsächlich an den Mitochondrien lokalisiert.

Das DPN-abhängige Enzym ist im Serum fermentativ inaktiv wegen des Fehlens des notwendigen Co-Ferments.

In die Reaktion



greift die MDH katalytisch ein.

Die MDH ist ein labileres und strahlensensibleres Ferment als die LDH.

Normalwerte: 100-200 E n.WROBLEWSKY im Serum
(48-96 Milli E/ml n.LAUDAHN).

2.1.3 Die Milchsäure im menschlichen Organismus

Die Milchsäure ist ein wichtiger Vertreter des Kohlenhydratstoffwechsels. Sie nimmt eine zentrale Stellung am Ende der anaeroben Phase des Kohlenhydratabbaus ein. Auf dieser Stufe münden sowohl der Fett- als auch der Eiweißstoffwechsel mit seinen Produkten in den Kohlenhydratumsatz ein. Weiterhin beginnt von hier aus die Resynthese zu Glykogen.

Die verschiedenen Organgewebe bauen die Kohlenhydrate nicht einheitlich ab: Skelett- und Herzmuskel bilden viel Lactat, Leber und Pankreas wenig, das Gehirn überhaupt keine. Das Tumorgewebe bildet auch in Anwesenheit von Sauerstoff Milchsäure (WARBURG).

Normalwerte im menschlichen Serum: 10-15 mg%.

2.1.4 Das DPN als Co-Ferment der LDH und MDH

Das Co-Ferment für eine Reihe von Fermenten der Glykolyse und des Zitronensäurezyklus ist das DPN. Es hat die Eigenschaft, daß es in reduzierter Form ein Absorptionsmaximum im UV-Bereich bei 340 bzw. 366 m μ besitzt, das bei der Oxydation völlig verschwindet.

Kommt es bei einer enzymatischen Reaktion zu einer Oxydation (Dehydrierung) von DPNH, so nimmt dementsprechend die im Kolorimeter bei 340 oder 366 m μ meßbare Extinktion mehr oder weniger schnell ab, was als Maß für die Enzymaktivität gilt.

2.2 Das Verhalten der LDH, MDH und Milchsäure bei krebserkrankten Patienten vor, während und nach der Strahlentherapie

Beobachtungen über die Veränderung der Fermentaktivitäten und Substrate - z.B. Milchsäure - bei Bestrahlung maligner Tumoren wurden bereits von mehreren Autoren beschrieben.

2.2.1 Normal gefundene Fermentwerte bei Krebskranken vor und im Laufe der Strahlenbehandlung

Schon bei Gesunden weisen die Serumenzymaktivitätswerte eine große Schwankungsbreite auf. Bei den Fermenten, die nach Durchstrahlung eines bestimmten Körpervolumens im Serum erhöht gefunden wurden, ist es nach Ansicht von EBNER und UHSE, BECKER, EBNER und KÄRCHER gleichgültig, ob es sich um normales oder malignes Gewebe handelte. Bei 25 % von Krebskranken fanden AMELUNG und HORN meist erhöhte LDH-Werte im Serum. RIMBACH und BONOW stellten fest, daß auch bei fortgeschrittenem Ca die Mittelwerte kaum von den bei Gesunden erhaltenen Ergebnissen abweichen. Auch nach der Therapie ist kein signifikanter Unterschied zu beobachten.

Bei LÜHRS und NEGELEIN lagen nur 40,1% ihrer 107 Fermentbestimmungen für LDH an Krebskranken über dem Normalbereich.

Von den von ROSE, WEST und ZIMMERMANN untersuchten 57 Patientinnen mit Mamma-Ca waren nur in 36-65% der Fälle LDH- und MDH-Erhöhrungen im Serum nachzuweisen. Auch ZIMMERMANN und WEINSTEIN fanden nur bei ca. der Hälfte ihrer 30 untersuchten Ca-Patienten vermehrte LDH-Aktivitäten im Serum (ebenfalls KÄRCHER).

Somit sind aus dem Verhalten der LDH und MDH bei Krebskranken keine diagnostischen und prognostischen Hinweise ablesbar (s.a. WAISMANN und Mitarb.).

2.2.2 Erhöhte Fermentaktivitätswerte vor Beginn der Bestrahlung und unter dieser

Die LDH-Aktivität ist nach ENGLHARDT-GÖLKEL und LÖBEL im Serum Krebskranker nur gering erhöht. 1954 beschrieben HILL und LEVI, daß sie bei

über 90 % der Ca-Patienten erhöhte LDH-Aktivitätswerte feststellten. Diese geben jedoch keinen Aufschluß über Diagnose oder Prognose. Fast ohne Ausnahme bei Sarkom und M.Hodgkin fanden HAUSS und RITTER erhöhte LDH-Aktivitäten bei 81% der Krebskranken. Im Verlauf einer klinisch erfolgreichen Behandlung bewegten sich die Fermentaktivitäten des Serums zur Normalisierung hin, jedoch trat ein gegenteiliges Verhalten bei einer klinischen Verschlechterung auf. Zu dem gleichen Ergebnis gelangte GOLD bei 82% der Patienten mit histologisch gesichertem Bronchial-Ca.

Ein stark ins Pathologische gesteigerter LDH-Wert sprach für das Vorliegen einer Metastasierung und Generalisierung (BECKER, EBNER und KÄRCHER, LEIPOLD). Hauptsächlich bei Lebermetastasen war ein Anstieg der LDH im Serum zu verzeichnen (GÖGGEL, KLAUS, VETTER), was jedoch nicht regelmäßig sein muß.

Unter pathologischen Bedingungen beobachtete auch HESS erhöhte Fermentaktivitäten im Serum. MERTEN und SOLBACH fanden unter 26 Serumenzymen nur erhöhte LDH-Aktivitäten schon häufig im Frühstadium des Ca.

Wenn der Allgemeinzustand des Kranken erheblich beeinträchtigt war und möglicherweise metastatische Prozesse - insbesondere Lebermetastasen - vorlagen, so kam es häufig zu einem erheblichen Ansteigen der Serum-Fermentwerte (HESS, HOCHLIGETI, KÄRCHER, VETTER, GSELL, LÜHRS und NEGELEIN, WELLER).

2.2.3 Abfall der (anfangs erhöhten) Werte unter der Bestrahlung

HAUSS beschrieb in den ersten Tagen nach Therapiebeginn bei der Mehrzahl der Patienten einen

LDH-Abfall. Im weiteren Verlauf der Bestrahlungsbehandlung kam es häufiger zu einem Wiederanstiegen der zu Beginn abfallenden Werte. WROBLEWSKY, GOLD, DUBACH, HAUSS und RITTER, MERTEN und SOLBACH, BUBANI, CONTRO und BURBACCIA deuteten den unter der Therapie eintretenden Abfall der (LDH-) Aktivitäten im Serum als Zeichen eines Therapieerfolges.

GREENSTEIN, RICHTERICH, WROBLEWSKY, MERTEN und SOLBACH wiesen darauf hin, daß die Spezifität eines bestimmten Fermentes zur Tumordiagnostik bis heute nicht gefunden ist.

2.2.4 Die Milchsäure im Blut und ihr Verhalten unter der Bestrahlungsbehandlung Krebskranker

SCHÖN, SITZMANN und BARTH zeigten an Tierversuchen, daß stets 6 Tage nach der Ganzkörperbestrahlung ein Anstieg der Milchsäurekonzentration im Blut zu sehen war.

ARMBRUSTER wies auf abnorm tiefe Milchsäurewerte bei Leber-Ca hin (6,65 mg %).

2.3 Ursachen für die verschiedenen Ferment- und Substratkonzentrationen im menschlichen Serum

Das Vorhandensein von Enzymen und Substraten im normalen Serum ist bedingt durch (GÖGGEL, KLAUS, HESS)

1. die Transportfunktion des Blutes und
2. die physiologische Zellmauserung, wobei die intrazellulären Enzyme und Substrate freigesetzt werden.

Die Permeabilität der Grenzflächen ist ein wesentlicher Faktor für die Anwesenheit von Fermenten und die Höhe ihrer Normalaktivitäten im Plasma.

Die unter pathologischen Bedingungen auftretenden Fermentveränderungen im Serum sind abhängig von

1. der Permeabilitätsänderung der Zellwände (HESS)
2. der Größe des Fermentschwundes aus dem Blut⁺) und
3. der Änderung der Fermentproduktion in den Zellen (AMELUNG und HORN, HAUSS und LEPPELMANN, KLAUS, VETTER, RICHTERICH).

Nach RIMBACH und BONOW stammte die Hyperfermentämie primär aus dem Tumorgebiet (s.a. WARBURG und CHRISTIAN, HAUSS, BECKER, EBNER und KÄRCHER) oder war sekundär durch eine allergisch-toxische Permeabilitätssteigerung zustande gekommen.

MERTEN und SOLBACH deuteten den MDH-Aktivitätsanstieg als wahrscheinliche Folge begleitender entzündlicher Prozesse.

HAUSS wies außerdem darauf hin, daß als weitere Ursache der Aktivitätsänderungen der Ausdruck des „akuten Syndroms“ im Rahmen der vegetativen Gesamtumschaltung nach HOFF mit zu berücksichtigen ist. Interessanterweise führte WHITE bei fortgeschrittenen Tumoren die Steigerung der LDH-Aktivität im Serum vor allem auf den Substanzverlust an Muskulatur bei kachektischen Patienten zurück.

Es ist immer noch unbekannt, welche Vorgänge im einzelnen dem Fermentanstieg im Serum unter pathologischen Bedingungen zugrunde liegen. Der Serumfermentspiegel ist eine in steter Bewegung begriffene, jeweils von Einstrom-, Eliminations- und Inaktivierungsgeschwindigkeit regulierte Größe.

Bei jeglicher Störung der Sauerstoffversorgung oder des -transportes durch absoluten oder relativen Sauerstoffmangel fällt vermehrt Milchsäure an, durch unvollständigen Abbau des Glukosemoleküls, indem die Brenztraubensäure bei Fehlen von Sauerstoff hydriert wird, d.h. der Milchsäurespiegel im Blut (und Gewebe) steigt an (ARMBRUSTER).

⁺) Die Fermente verschwinden aus dem Blut durch Abbau und durch Ausscheidung über die Niere.

3 Material, Methodik und Hinweise zur Technik

3.1 Material und Methodik

Bei den untersuchten Patienten handelte es sich um Krebskranke, die vom Mai 1963 bis März 1964 in unserer Klinik zur Bestrahlung kamen. Eine besondere Auswahl wurde nicht getroffen.

Das gewonnene hämolysefreie Serum diente zur Messung der Aktivitäten der Lactatdehydrogenase (LDH), Malatdehydrogenase (MDH) und zur Bestimmung der Milchsäure (MS).

Die Bestimmung der Fermentaktivitäten und Substratkonzentration erfolgte auf der Grundlage der optischen enzymatischen Tests nach Warburg aus dem Grad oder der Schnelligkeit der Extinktionsänderung des Testansatzes bei 366 m μ und Standardbedingungen infolge Oxydation des an der Reaktion jeweils beteiligten Co-Enzyms DPNH.

Die Messungen erfolgten im Photometer „Eppendorf“ der Firma Netheler & Hinz GmbH, Hamburg-Wellingsbüttel, mit temperierbaren Küvettenhaltern, Schichtdicke $d = 10$ mm; das Endvolumen des Testansatzes betrug immer 3 ml.

Sämtliche Reaktionen wurden mit den von der Firma Boehringer & Söhne, Mannheim, in den Handel gebrachten „Testkombinationen“ durchgeführt. Diese enthalten die für jede Bestimmung erforderlichen Reagenzien in bereits eingewogener Menge. Die Lösung und Auffüllung der Substanzen erfolgte mit Aqua bidestillata. Die Arbeitstemperatur betrug immer $25^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$, die mittels des „Colora“-Ulthrathermostaten aufrechterhalten wurde.

Eine genaue Arbeitsanleitung liegt jeder Testvorschrift bei. Es wurden immer Doppelbestimmungen durchgeführt und bei evtl.auftretenden größeren Meßdifferenzen als „2“ mehrere Versuche angesetzt.

Die für die Untersuchung notwendigen Pipetten, Gläser und Meßkolben wurden einer sehr sorgfältigen Reinigung unterworfen. Zuerst gelangten die bereits vorgespülten Glassachen in eine 2-3%ige RBS²⁵-Lösung für mindestens 24 Stunden. Danach wurden sie häufig zuerst mit heißem und dann mit kaltem Wasser durchgespült. Die in Aqua dest. und dann in bidest. gelegten Röhrchen und Pipetten wurden im Brutschrank getrocknet.

Als Maß für die Fermentaktivitäten galt die Änderung der Lichtschwächung des hydrierten Co-Fermentes DPNH im UV in der Zeiteinheit.

Die Angabe der MDH-Aktivität geschah nach WROBLEWSKY:

bei 366 m μ , 25°C und 0,1 ml Einsatz ist:

$$\Delta E \frac{366}{1 \text{ min.}} \cdot 18\,900 = \text{MDH-Einheiten/ml S}$$

Die LDH berechneten wir in:

$$\begin{aligned} \text{Milli Einheiten / ml S} &= (E_1 - E_2) \cdot 4555 \\ \text{und} \quad \text{Einheiten / ml S} &= (E_1 - E_2) \cdot 9450 \\ &\text{n.WROBLEWSKY.} \end{aligned}$$

Die Berechnung der Milchsäure erfolgte in mg% Lactat im ml Serum ($\Delta E \cdot 127 = \text{mg\% Lactat/ml S}$).

Die Untersuchungen setzten vor Beginn der Strahlenbehandlung ein, um somit das Stadium der malignen Erkrankung erfassen zu können: Tumor lokalisiert oder bereits generalisiert!

Während der Strahlenbehandlung erfolgten die Fermentaktivitätsbestimmungen 1 und 2 Tage nach der Erstbestrahlung und dann wöchentlich. Damit wollten wir a) eine fortlaufende Kontrolle des therapeutischen Effektes und b) die Erfassung einer plötzlichen Generalisierung feststellen.

Schließlich wurde nach Abschluß der Strahlenbehandlung, bei Wiedervorstellung der Patienten nach

4 Wochen bis einem Vierteljahr eine Kontrolle durchgeführt, um den weiteren Verlauf des malignen Wachstums zu erfassen.

3.2 Gewinnung der für die Untersuchungen notwendigen Serumproben

BECKER, EBNER und KÄRCHER, ENGLHARDT-GÖLKE, LÜHRS und NEGELEIN wiesen darauf hin, daß das Blut nüchternen Patienten zu entnehmen sei.

VETTER beobachtete während der Tageszeiten einen leichten Abfall der Enzymaktivitäten der LDH und MDH; im Laufe der Nacht stiegen dieselben Fermente wieder geringgradig an. Obwohl VETTER keine charakteristischen Schwankungen in Abhängigkeit von den Tageszeiten und der Nahrungszufuhr feststellte, untersuchten auch wir das Serum zum größten Teil von nüchternen Patienten.

Um möglichst alle äußeren Einflüsse auszuschalten, entnahmen wir das Blut morgens aus der ungestauten oder nur kurz angestauten Vene. Für die Untersuchungen wurde nur das ungestaut fließende Blut verwandt. Wir konnten keinen Aktivitäts- oder Substratunterschied zwischen den Serumproben feststellen, die durch vorherige kurze Anstauung gewonnen wurden, und solchen, bei denen das Blut von vornherein ungestaut aus der Vene floß.

Bei zu langer venöser Stauung beobachteten ENGLHARDT-GÖLKE und LÖBEL einen Aktivitätsabfall der Fermente im Blut, währenddessen HESS und RAFTOPOULO zum gegenteiligen Ergebnis kamen. Diese deuteten eine längere Stauung des Armes im Sinne des Rumpel-Leede-Versuches. Die dabei auftretende kurzzeitige Anoxämie bedingte das Ansteigen der Ferment- und Substratwerte im Blut (s.a. KÄRCHER, ARMBRUSTER).

Hämolytisches Serum durfte nicht verarbeitet werden. Da die korpuskulären Blutelemente reichlich Enzyme enthalten, trat ein sehr starker Aktivitätsanstieg

der Fermente im hämolytischen Serum auf (HESS und RAFTOPOULO, HAUSS und RITTER, KÄRCHER, GÖGSEL). WELLER stellte einen 80mal höheren LDH-Gehalt im hämolytischen Blut fest. ARMBRUSTER und HESS beschrieben unabhängig voneinander einen beträchtlichen MS-Anstieg bei hämolytischen und anaeroben Seren durch Ausschüttung von MS aus den Blutzellen (s.a. Biochem. Abteilung Boehringer). Auch wir konnten diese Beobachtungen voll auf bestätigen: bei allen von uns untersuchten hämolytischen Serumproben erhielten wir pathologische Ferment- und Substratwerte, hauptsächlich starke LDH-Aktivitätsanstiege.

3.3 Haltbarkeit der für Enzym- und Substrataktivitätsbestimmungen vorgesehenen Serumproben

Fermente sind relativ labile, hochmolekulare Gebilde und können bereits bei geringgradigen Änderungen ihres Milieus ihre spezifische biologische Wirksamkeit einbüßen. So mußten die Serumproben noch zu einem Zeitpunkt untersucht werden, zu dem es noch nicht zu einem wesentlichen, durch längeres Aufbewahren entstandenen Abfall der Enzymaktivitäten gekommen war.

Nach den Untersuchungen von SÜDHOF und WÖTZEL erfuhren alle Serumproben bei Aufbewahrung in Zimmertemperatur einen geringen bis erheblichen Abfall ihrer Enzyme. Der Aktivitätsabfall soll bei Zimmertemperatur innerhalb der ersten zwölf Stunden am raschesten vonstatten gehen, währenddessen er bei $+4^{\circ}\text{C}$ für die Mehrzahl der Enzyme verlangsamt werden kann. Sie führten ihre Messungen möglichst rasch nach der Blutentnahme durch und verwandten den drei Stunden nach der Blutentnahme ermittelten Wert als „Ausgangswert“.

LÜHRS und NEGELEIN stellten das Blut bis zur Gerinnung 30-60 Minuten auf Eis und bewahrten es nach dem Zentrifugieren bis zur Verarbeitung kalt auf. ENGLHARDT-GÖLKE und LÖBEL wiesen darauf hin, daß das Serum bis zu 24 Stunden nach der Entnahme ohne Verlust von Enzymaktivitäten unter Eiskühlung aufbewahrt werden kann. Längeres Stehenlassen jedoch bewirkte Aktivitätsanstiege. ARMBRUSTER bestätigte dies für MS.

HAUSS und RITTER, VETTER verarbeiteten ihre Serumproben in der Regel innerhalb der nächsten 1-3 Stunden nach der Blutentnahme. VETTER stellte das Untersuchungsmaterial bis zur Messung in den Eisschrank bei $+ 4^{\circ}\text{C}$. Innerhalb von 4 Stunden konnte er hierbei keine Aktivitätsverluste verzeichnen. Auch KÄRCHER wies auf die rasche Verarbeitung der Serumproben hin.

Um unsere Untersuchungen mit den in der Literatur angegebenen Werten vergleichen zu können und außerdem den Aktivitätsabfall der LDH, MDH und MS möglichst klein zu halten, verarbeiteten wir das Serum innerhalb der ersten 1-4 Stunden nach der Blutentnahme. Bis zum Zentrifugieren ($1/2$ bis 1 Stunde) ließen wir es bei Zimmertemperatur stehen. Falls die Bestimmungen aus Zeitmangel später erfolgten, verbrachten wir die Seren in den Eisschrank, wo sie bis zur Verarbeitung bei $+ 4^{\circ}\text{C}$ standen.

Einen charakteristischen Aktivitätsabfall nach 8-12stündiger Aufbewahrung im Eisschrank konnten wir für LDH und MDH nicht finden; jedoch traten größere Unterschiede der MS-Werte öfter auf.

4 Eigene Untersuchungen und ihre Ergebnisse

=====

Bei krebskranken Patienten, die alle unter Strahlenbehandlung standen, wurde das Verhalten der Serumfermentaktivitäten der LDH und MDH sowie der MS untersucht.

Insgesamt wurden 30 Patienten beobachtet, von denen 12 unter Betatronbestrahlung standen und 18 mit konventionellen Röntgenstrahlen behandelt wurden.

Jeweils 270 verschiedene Messungen eines Enzyms bzw. Substrats wurden durchgeführt. Für jede Serumprobe wurden Doppelbestimmungen für alle drei Untersuchungen angesetzt. Die Arbeit umfaßt die Auswertung von über 1620 Messungen.

4.1 Zusammenstellung der Patienten nach ihren Diagnosen und ihrer Bestrahlungsart

Wir haben uns bei unseren Patienten von vornherein nicht auf eine spezielle Krebsart beschränkt, sondern die Auswahl erfolgte ziemlich zufällig. Ausschlaggebend war nur, daß die Patienten noch nicht vorbestrahlt worden waren und die Venenpunktion - im Notfall bei kurzer Anstauung - keine großen Schwierigkeiten bot.

In der folgenden Übersicht sind die 30 vor, während und nach der Bestrahlungsbehandlung untersuchten Krebskranken zusammengestellt.

Tabelle 1

Zusammenstellung der untersuchten Patienten
und die Art ihrer Strahlenbehandlung

Fall Nr.	Name	AZ	op.	nicht op.	Metast.	Strahlen- art
<u>I. Bronchial-Ca</u>						
1 m	A.B.	reduz.		+	-	220 kV
2 m	F.R.	reduz.		+	-	220 kV
3 m	J.Schl.	norm/reduz.		+	+	220 kV
4 w	M.W.	reduz.		+	+	220 kV
5 m	W.Z.	reduz.		+	+	220 kV
6 m	H.K.	ausreich.	+		+	B
7 m	G.G.	reduz.		+	?	220 kV
<u>II. Ca des Magen-Darmtraktes</u>						
8 w	A.S.	st.reduz.		+	-	B
9 w	A.W.	reduz.	+		Rezidiv	B
10 w	E.K.	gut	+		Rezidiv	B
11 m	J.B.	reduz.	+		+ u.Rezid.	220 kV
12 m	W.M.	gut	+		-	220 kV
<u>III. Mamma-Ca</u>						
13 w	M.St.	mittelm.	+		-	220 kV
14 w	A.Schm.	reduz.	+		++	220 kV
15 w	E.G.	gut	+		+	220 kV
16 w	E.Z.	gut	+		+	220 kV
<u>IV. Verschiedene Ca</u>						
17 w	M.N.	ausr.	+		+	B
18 w	H.V.	gut	+	+	+	B
19 w	E.P.	mäßig		+	+	B
20 w	E.H.	gut	+		-	B
21 m	K.W.	gut		+	+	220 kV
22 m	H.K.	gut	+		-	220 kV
23 m	A.V.	reduz.	+	+	+	220 kV
<u>V. Blasen-Ca</u>						
24 m	E.F.	reduz.		+	-	B
25 w	J.Sch.	gut		+	-	B
26 m	K.R.	schlecht		+	+	B
27 m	K.A.	reduz.	+		-	B
<u>VI. Sarkom</u>						
28 m	W.O.	schlecht	+		+	220 kV
<u>VII. Melanom</u>						
29 m	G.L.	schlecht		+	++	220 kV
<u>VIII. Lymphogranulomatose</u>						
30 w	U.B.	gut		+		220 kV

m = männlich
w = weiblich

Von den 7 Patienten mit Bronchial-Ca war nur einer operiert worden, während in der Gruppe der Magen-Darm-Ca 4 (von 5) bereits operiert waren, jedoch 3 davon Rezidive aufwiesen.

4 Patienten mit operiertem Mamma-Ca wurden während des ganzen Bestrahlungszyklus ebenfalls regelmäßig auf ihre Fermentwerte hin kontrolliert; nur 1 von ihnen kam zur Nachbestrahlung.

In der Gruppe der verschiedenen Carcinome faßten wir die Tumoren des Genitalsystems zusammen:

1 Pat.m.op.Collum-Ca,	} zur Nachbestrahlung.
1 " " " Uterus-Ca und außerdem Portio-Ca,	
1 " " Ca der Urethra und 1 mit Vulva-Ca (op.);	
außerdem 2 Pat. mit Seminom	
und 1 " " Penis-Ca	

6 Pat. (Nr.12, 13, 17, 20, 22 und 27) waren - klinisch gesehen - erfolgreich operiert und wurden nur zur routinemäßigen Nachbestrahlung eingewiesen.

Die Beurteilung des AZ ist nur schätzungsweise möglich. Sie erfolgte jeweils ohne Kenntnis der Fermentwerte.

4.2 Kurze Anamnesen, Befunde, Diagnosen und Fermentwerte der strahlenbehandelten Patienten

Fall 1

A.B. ♂ 61 J. +25.5.64 Lagerarbeiter

K.A.: Pat.war Nichtraucher. Im Juni 63 starke Appetitlosigkeit, Auswurf mit Blut; zunehmende Gewichtsabnahme (8 kg).
Im Sept.Lungenveränderung li festgestellt.

Bef.: st.reduz.AZ und KZ; geringe Ruhedyspnoe.
(Wegen erheblicher respirator.Einschränkung)
inoperables Bronchial-Ca des li Unterlappenstammbronchus (histol.: Plattenepithel-Ca)

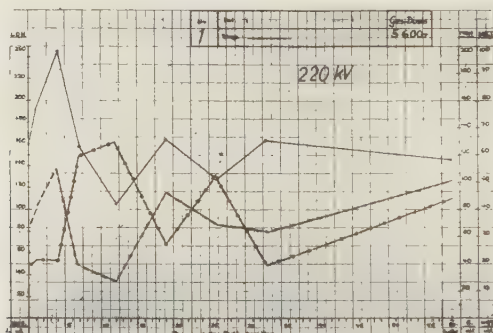
Bestrahlung mit konventionellen Röntgenstrahlen vom 10.10. bis 6.11.63 an 22 Tagen; Gesamtdosis: 5 600 r HD

Epikrise: Von Bestrahlungsbeginn an Brechreiz; intercurrent Fieberschub. Bestrahlung mußte vorzeitig abgesetzt werden.

Kontrolluntersuchung am 3.1.64: gebesserter AZ trotz Zunahme der Dyspnoe.

Fermentwerte:

Datum	E.n. Wroblewski	LDH MilliE/ ml Serum	MDH MDH-E	Lactat mg %
vor Be- strahlg				
9.10.63	340,2	163,98	69,33	19,81
10.10.63	396,9	191,31	83,16	21,46
15.10.63	510,3	245,97	109,62	21,26
18.10.63	330,75	159,43	39,69	59,69
23.10.63	217,35	104,77	28,35	64,94
30.10.63	340,2	163,98	92,61	26,8
6.11.63	264,6	127,54	69,33	53,47
13.11.63	340,2	163,98	64,26	19,81
WV				
3. 1.64	302,4	145,76	102,06	44,45



Das starke Ansteigen der MDH- und LDH-Aktivität im Serum wies auf einen relativ strahlensensiblen Tumor hin. Das 2-gipflige Verhalten der Aktivitäten sowie der Milchsäurekonzentration zeigte uns, daß - trotz Röntgenbefundverbesserung - das Wachstum nicht beherrscht werden konnte. Es kam zur Verschlechterung des Allge meinbefindens des Pat. Das Wiederansteigen der Werte bei der Kontrolluntersuchung bewies ebenfalls die Progredienz des Leidens.

Fall 2

F.R. ♂ 67 J.

Heizer / Rentner

K.A.: Seit Mai 1963 tuberkulostatische Behandlung.
Befundverschlechterung. Im Sputum dann mehrmals

mehrere Zellen einer malignen Geschwulst (Plattenep.-Ca) nachgewiesen. Pat. lehnte Operation ab.

Bef.: etwas reduzierter AZ, guter EZ
Bronchial-Ca im li Oberlappenbereich.

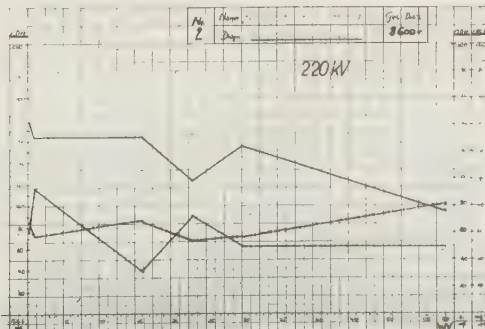
Bestrahlung mit konventionellen Röntgenstrahlen vom 30.10. bis 12.12.63 an 29 Tagen; Gesamtdosis: 8600 r HD.

Epikrise: Pat. unterbrach vom 3.12.-12.12. Bestrahlung, da es ihm nicht gut ging.

Kontrolluntersuchung am 9.3.64: Pat. klagte über Schmerzen in der li Leiste, nach dem li Bein ausstrahlend. Husten, starke Dyspnoe, Gewichtsabnahme. In der Lunge beiderseits tumoröse Hilusdrüsenvergrößerungen. Progredienz des neoplastischen Geschehens.

Fermentwerte:

Datum	E.n. Wroblewski	LDH MilliE/ ml Serum	MDH MDH-E	Lactat mg %
vor Bestrahlung				
30.10.63	368,55	177,65	60,48	34,04
31.10.63	340,2	163,98	92,61	28,49
15.11.63	340,2	163,98	32,13	34,54
22.11.63	255,15	122,99	71,82	26,92
29.11.63	321,3	154,87	49,14	28,45
WV 9. 3. 64	198,45	95,66	49,14	40,9



Von Anfang an bewegten sich die LDH-Werte im Bereich der Norm, die MDH-Aktivitäten im Serum lagen niedrig, die MS-Konzentration etwas erhöht. Verhältnismäßig geringgradige Änderungen der bestimmten Fermente und des Substrats sprachen für einen strahlenresistenten Tumor mit langsam fortschreitendem Wachstum, was die Kontrolluntersuchung bewies.

Fall 3

J.Schl. ♂ 64 J. † 27.4.64 Schlosser/Rentner

K.A.: Pat.rauchte 8-10 Zigarren täglich.
Ende Sept.63 Lungenveränderung festgestellt.

Bef.: etwas reduzierter AZ, guter EZ.
Nicht histologisch gesichertes Bronchial-Ca des
li Oberlappenstammbronchus; mediastinale Metastasen.

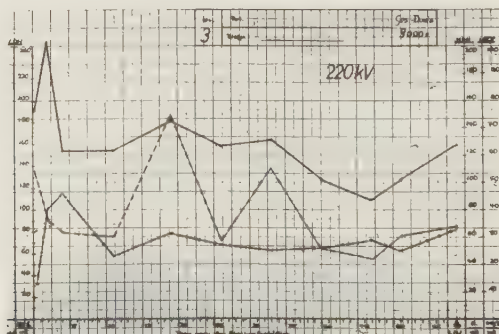
Bestrahlung mit konventionellen Röntgenstrahlen vom
21.10.-10.12.63 an 30 Tagen; Gesamtdosis: 9000 r HD.

Epikrise: Unter der Bestrahlungsbehandlung kam es zur
Rückbildung des Bronchial-Ca.

Kontrolluntersuchung am 21.1.64: Beschwerdefreiheit
bei gutem Allgemeinbefinden. In li Axilla und
li Supraclaviculargrube Lymphknoten palpabel.

Fermentwerte:

Datum	LDH		MDH	Lactat
	E.n. Wroblewski	MilliE/ ml Serum	MDH-E	mg %
vor Be- strahlg				
21.10.63	396,9	191,31	109,62	13,34
22.10.63	529,2	255,08	71,82	40,64
24.10.63	321,3	154,87	64,26	46,36
31.10.63	321,3	154,87	60,48	22,73
8.11.63	378,0	182,2	149,31	31,24
15.11.63	330,75	159,43	56,7	27,31
22.11.63	340,2	163,98	109,62	25,02
29.11.63	264,6	127,54	51,03	25,53
6.12.63	226,8	109,32	43,47	29,08
10.12.63	264,6	127,54	60,48	24,77
WV				
21. 1.64	330,75	159,63	68,04	32,77



Der hier auftretende starke Anstieg der LDH und MS bei Bestrahlungsbeginn zeigte, daß wir einen strahlensensiblen Tumor vor uns haben. Das unregelmäßige Verhalten unter der Strahlentherapie deutete keine gute Prognose an. Es trat eine nur vorübergehende Rückbildung des Tumors auf. Das Wiederansteigen der Werte im Serum mußte im Sinne eines Fortschreitens des neoplastischen Geschehens gewertet werden - bei noch gutem Allgemeinbefinden des Pat.

Fall 4

M.W. ♀ 56 J. ⚭ 15.7.64 Arbeiterin

K.A.: Nichtraucherin. Seit Mitte Aug.63 Stechen beim Atmen und Schmerzen im li Thorax. Husten, zeitweise mit etwas Blutbeimengung.

Bef.: Ausreichender EZ und etwas reduzierter AZ, geringe Ruhedyspnoe.

Inoperables kleinzelliges Bronchial-Ca des li Oberlappenstammbronchus; mediastinale Lymphknotenmetastasen.

Bestrahlung mit konventionellen Röntgenstrahlen vom 19.11.63-11.1.64 an 39 Tagen; Gesamtdosis: 9000 r HD

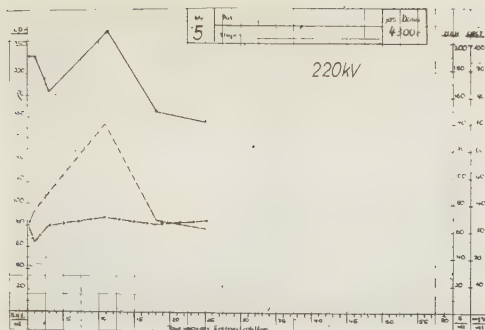
Epikrise: Starke vegetative Strahlenreaktion.

8.1.64 RÖ-Thorax: im li Ober- und Mittelfeld wieder deutliche Belüftung.

Kontrolluntersuchung am 25.2.64: schlechtes Allgemeinbefinden.

Fermentwerte:

Datum	LDH		MDH	Lactat
	E.n. Wroblewski	MilliE/ ml Serum	MDH-E	mg %
vor Be- strahlg				
19.11.63	207,9	100,21	56,7	12,3
22.11.63	283,5	136,65	64,26	17,53
23.11.63	264,6	127,54	64,26	30,48
27.11.63	274,05	132,1	43,47	30,48
4.12.63	283,5	136,65	60,48	36,83
11.12.63	207,9	100,21	60,48	25,78
30.12.63	340,2	163,98	79,38	21,97
6. 1.64	349,65	168,54	81,27	23,24
13. 1.64	321,3	154,87	79,38	23,24
WV				
26. 2.64	359,1	173,09	83,16	38,1



Bei der sehr kurzen Bestrahlungsdauer ging der erhebliche Anstieg der MDH-Aktivität am 11. Tage nach der Erstbestrahlung und der daran anschließende steile Abfall der LDH- und MDH-Werte im Serum konform mit dem klinischen Bild: es kam zur Einschmelzung der Atelektase. Der sehr starken Strahlenreaktion konnte der Pat. kräftemäßig nicht mehr standhalten.

Fall 6

H.K. ♂ 54 J. ✚ 29.2.64 Bankkaufmann

K.A.: 1960 Pneumonektomie li wegen malignem Bronchus-Adenom, Nachbestrahlung. Rö-Kontrolle im Okt.63: Schatten über der re Lunge festgestellt.

Bef.: etwas reduzierter AZ, ausreichender EZ
Carcinomatose der re Lunge.

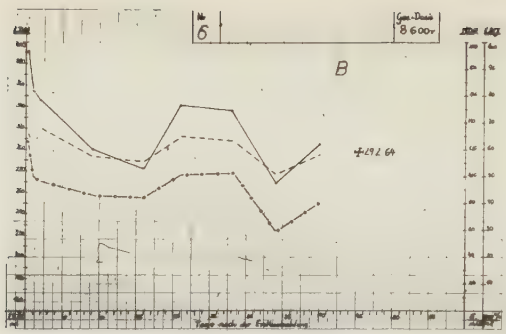
Bestrahlung mit Megavoltstrahlen vom 13.11.63-12.2.64 an 47 Tagen; Gesamtdosis: 8600 r

Epikrise: Lufthunger im Laufe der Bestrahlung zurückgegangen. Pat. war sehr kreislaflabil. Am 30.1.64 Kreislaufkollaps mit Tachykardien um 120-130/min. Am 13.2. wurde Bestrahlung abgebrochen. Am 29.2.64 trat unter Kreislaufversagen der Tod ein.

Sektionsbefund: Multiple Metastasierung, besonders im Bauchraum. Rückgang der Carcinomatose der re Lunge.

Fermentwerte:

Datum	LDH		MDH MDH-E	Lactat mg %
	E.n. Wroblewski	MilliE/ ml Serum		
vor Be- strahlg				
8. 1.64	812,7	391,73	132,3	62,87
9. 1.64	737,1	355,29	122,85	49,9
10. 1.64	718,2	346,18	136,08	48,0
17. 1.64	623,7	300,63	115,29	43,31
24. 1.64	585,9	282,41	111,51	42,29
29. 1.64	708,75	341,63	130,41	50,8
5. 2.64	699,3	337,07	126,63	51,56
11. 2.64	557,55	268,75	102,06	29,21
17. 2.64	633,15	305,19	117,18	38,86



Die Verlaufsbeobachtung wies durch die von Anfang an erhöhten LDH-Aktivitäten sowie MS-Konzentrationen im Serum auf ein bereits fortgeschrittenes Ca-Stadium hin. Der Abfall während der Bestrahlung konnte nicht als günstiges Zeichen gewertet werden, da die Werte trotzdem erhöht blieben. Der erneute Anstieg 21 Tage nach der Erstbestrahlung bestätigte dies. Die Strahlentherapie konnte das Wachstum nicht beherrschen: es kam zu zunehmender Metastasierung.

Fall 7

G.G. ♂ 67 J. † 3.2.64 Rentner

K.A.: Seit 1961 Schmerzen in der vorderen Thoraxwand. Schmerzen im li Thorax seit Mitte Nov.1963; häufig Husten und nur bei Anstrengungen Kurzatmigkeit.

Bef.: Reduzierter AZ, ausreichender EZ.
Großzelliges, undifferenziertes Ca am li Hilus;
Verdacht auf mediastinale Metastasierung.

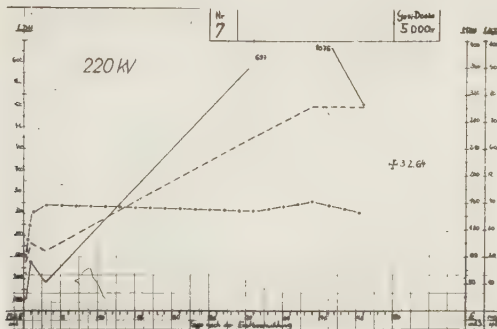
Bestrahlung mit konventionellen Röntgenstrahlen vom 9.12.63-27.1.64 an 18 Tagen; Gesamtdosis: 5000 r HD

Epikrise: 16.1.64 klinische Aufnahme wegen starker ischialgiformer Beschwerden und erheblicher Verschlechterung des AZ. Zunehmende Hinfälligkeit, so daß Bestrahlung abgesetzt werden mußte; hohe Temperaturen. Am 3.2.64 trat unter Herz-Kreislaufversagen der Tod ein.

Sektionsbefund: primäres Leberzell-Ca. Lymphknotenmetastasen, Metastasen der re Pleura und der Wirbelkörper. Gr.Metast.(2 cm Ø) des ventralen Astes des li Oberlappen-Bronchus.

Fermentwerte:

Datum	E.n. Wroblewski	LDH MilliE/ ml Serum	MDH MDH-E	Lactat mg %
vor Be- strahlg				
9.12.63	340,2	163,98	71,82	20,7
10.12.63	481,95	232,31	100,17	36,2
12.12.63	406,35	195,87	94,5	39,24
9. 1.64	1445,85	696,92	258,93	36,83
17. 1.64	2230,2	1074,98	304,29	40,89
24. 1.64	1086,75	523,83	313,74	36,2



Das Enzymogramm zeigte anfangs eine Ausschüttung von Fermenten und MS aus dem Tumorgebiet, was für einen mäßig strahlensensiblen Tumor sprach. Jedoch das sehr plötzliche Wiederanstiegen und das Verweilen der Werte im Pathologischen mußten den Verdacht auf eine Metastasierung erwecken. Die Röntgenaufnahme der LWS bestätigte das. Die Bestrahlung hatte keinerlei therapeutischen Effekt und wurde abgebrochen.

Fall 8

A.S. ♀ 50 J. ⚡ 24.6.64 Hausgehilfin

K.A.: Seit Juli 63 Schluckbeschwerden und Schmerzen hinter dem Brustbein, starke Gewichtsabnahme, Erbrechen nach den Mahlzeiten.

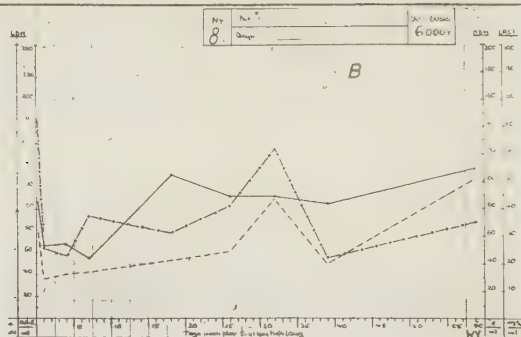
Bef.: mäßig reduzierter AZ, stark reduzierter EZ.
Ösophagus-Ca im unteren Drittel, histologisch:
Carcinoma solidum.

Bestrahlung mit Megavoltstrahlungen vom 4.10.-14.11.63 an 30 Tagen; Gesamtdosis: 6000 r

Epikrise: Pat.konnte wieder dickbreiige Speisen schlucken.

Kontrolluntersuchung am 3.1.64: Pat.aß alles wieder.
Fermentwerte:

Datum	LDH		MDH MDH-E	Lactat mg %
	E.n. Wroblewski	MilliE/ ml Serum		
vor Be- strahlg				
4.10.63	221,15	106,15	63,0	72,76
5.10.63	137,34	65,92	28,95	25,07
8.10.63	143,64	68,94	32,76	22,48
11.10.63	113,4	54,66	35,91	37,85
22.10.63	274,05	132,1	41,58	31,5
30.10.63	236,25	113,88	49,14	40,77
5.11.63	236,25	113,88	86,94	61,09
12.11.63	217,35	104,77	39,69	21,84
WV				
3. 1.64	283,5	136,65	102,06	35,43



1 und 2 Tage nach der Erstbestrahlung kam es zu einem Abfall der gemessenen Werte im Blut. Die LDH-Aktivitäten lagen im Bereich der Norm, die MS-Konzentrationen erhöht. Das weitere Verhalten wies auf einen vorübergehenden Gewebszerfall im Tumorgebiet hin, was mit der klinischen Besserung konform ging. Das Nichtbeherrschen des Ca-Wachstums war auf Grund der angestiegenen Werte bei der Kontrolluntersuchung zu vermuten, obwohl es der Pat. - klinisch gesehen - noch zufriedenstellend ging.

Fall 9

A.W. ♀

61 J.

Hausfrau

K.A.: Seit Ende 1961 ab und zu Blut im Stuhl. Anfang 62 vorübergehend Schmerzen in der Steißbeingegend. Juli 62: Pat.tastete im Rektum eine derbe Stelle. Am 6.8.62 abdomino-sacrale Rektumexstirpation mit Anlegung eines Anus praeter. Seit Juli 63 erneut Schmerzen in der Steißbeingegend.

Bef.: mäßiger AZ und EZ.

Rezidiv eines zylinderzellförmigen Adeno-Ca des Rektums.

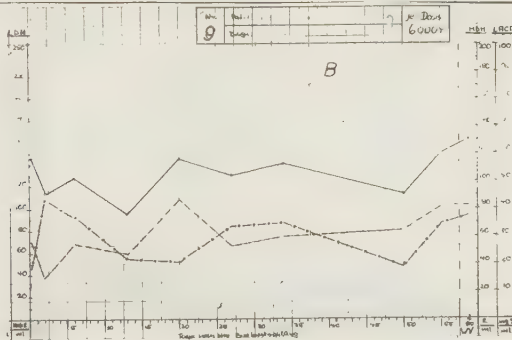
Bestrahlung mit Megavoltstrahlen (25-30 MeV) vom 13.11.63-7.1.64 an 30 Tagen; Gesamtdosis: 6000 r

Epikrise: Resistenz unterhalb der Rima ani bildete sich bedeutend zurück, ebenfalls die Schmerzen.

Kontrolluntersuchung am 12.3.64: Verdacht auf Rezidiv bzw. Metastase eines Adeno-Ca. Erneute Betatronbestrahlung vom 7.4.-22.5.64, 25 MeV, insges. 6000 r an 30 Tagen.

Fermentwerte:

Datum	E.n. Wroblewski	LDH MilliE/ ml Serum	MDH MDH-E	Lactat mg%
vor Be- strahlg				
12.11.63	302,4	145,76	56,7	18,67
15.11.63	236,25	113,88	30,24	43,43
19.11.63	264,6	127,54	54,81	37,47
26.11.63	198,45	95,66	47,25	21,97
3.12.63	302,4	145,76	86,94	20,96
10.12.63	274,05	132,1	52,92	33,91
17.12.63	292,95	141,21	60,48	34,93
2. 1.64	236,25	113,88	64,26	18,67
7. 1.64	311,85	150,32	81,27	33,91
WV				
13. 4.64	340,2	163,98	81,27	37,47



Am 3. Tage nach der Erstbestrahlung fanden wir einen Abfall und dann ein Ansteigen der LDH- und MDH-Aktivitäten, jedoch ein gegenteiliges Verhalten der MS. Der mäßig strahlenresistente Tumor konnte nicht vollkommen beherrscht werden, was aus dem Wiederanstieg gegen Bestrahlungsende zu ersehen ist.

Fall 10

E.K. ♀

68 J.

Rentnerin

K.A.: Im Oktober 61 Op. am vorderen Zungendrittel,
histol.: verhorntes Plattenep.-Ca; keine Radiatio.
Seit Jan.63 zunehmendes Wachstum des Zungen-Tu.
Aug./Okt.63: ca 6000 r HD am Betatron (35 MeV).

Bef.: guter AZ und EZ.

Im Bereich der Zungenspitze gut differenziertes
Plattenep.-Ca.

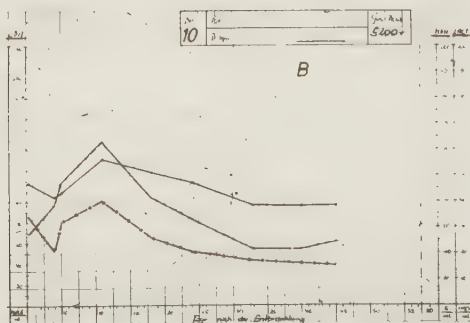
Bestrahlung mit Megavoltstrahlen (20 MeV) vom
24.1.-13.3.64 an 34 Tagen; Gesamtdosis: 5200 r.

Epikrise: Gute Rückbildung des Tumors.

Januar 1965: Pat.lebt noch.

Fermentwerte:

Datum	E.n. Wroblewski	LDH MilliE/ ml Serum	MDH MDH-E	Lactat mg %
vor Be- strahlg				
7. 1.64	245,7	118,43	54,81	34,5
28. 1.64	217,35	104,77	77,49	20,83
29. 1.64	226,8	109,32	94,5	32,39
4. 2.64	292,95	141,21	126,63	40,51
11. 2.64	264,6	127,54	83,16	26,16
17. 2.64	245,7	118,43	68,04	20,83
26. 2.64	198,45	95,66	43,47	17,15
4. 3.64	198,45	95,66	43,47	16,26
9. 3.64	198,45	95,66	49,14	15,49



Der Gipfel der Werte am 11.Tag zeigte einen mäßig strahlensensiblen Tumor mit Ansprechen auf die Strahlentherapie. Der daran anschließende Abfall deutete einen Erfolg der Bestrahlungsbehandlung an: es kam zur Rückbildung des Tumors.

Fall 11

J.B. ♂ 50 Jahre ⚔ 3.2.64 Verputzer

K.A.: Im Frühjahr 62 erstmalig Blut im Stuhl. Am 22.7.63 abdomino-sacrale Rektumamputation wegen Rektum-Ca mit Anlegen eines Anus praeter naturalis. Im Sept. 63 CoW-Abszeß mit Fistelbildung.

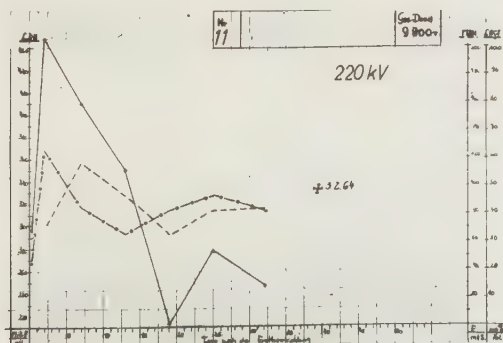
Bef.: reduz.AZ, ausreichender EZ.
Narbenrezidiv am Anus sowie Metastasen im kleinen Becken.

Bestrahlung mit konventionellen Röntgenstrahlen vom 25.11.-24.12.63 an 26 Tagen; Gesamtdosis: 9800 r.

Epikrise: Von Anfang an Temperaturen bis 38,5°. Nach kurzer Zeit eröffnete sich in der Analfurche eine Fistel (= zerfallender Tu). Nach Weihnachten erschienen Pat.nicht wieder zur Strahlenbehandlung. Pat.verstarb am 3.2.64.

Fermentwerte:

Datum	E.n. Wroblewski	LDH MilliE/ ml Serum	MDH MDH-E	Lactat mg %
vor Be- strahlg				
14.11.63	614,25	296,08	64,26	23,11
16.11.63	973,55	469,17	69,93	63,43
21.11.63	850,5	409,95	117,18	43,05
27.11.63	727,65	350,74	94,5	33,53
3.12.63	434,7	209,53	66,15	42,16
10.12.63	576,45	277,86	83,16	47,3
17.12.63	510,3	245,97	85,05	42,42



Hier wiesen die durchweg hohen LDH-Werte auf ein fortgeschrittenes Ca-Stadium hin. Das weitere Ansteigen und der rapide steile Abfall trotz Bestrahlung zeigten die ungünstige Prognose an. Auch die MS ergab stark ins Pathologische erhöhte Werte. Die Bestrahlungsbehandlung hätte keinen Erfolg haben können.

Fall 12

W.M. ♂

54 J.

Spritzer

K.A.: Im Januar 63 entstand hämorrhagischer Aszites und hämorrhagischer Pleuraerguß re, in dem Tumorzellen nachgewiesen wurden. Op. am 19.9.63.
Postop. Endoxan.

Bef.: ausreichender AZ und EZ.

Malignes Hämangioblastom des großen Netzes (Op.);
kein Anhalt für Metastasen.

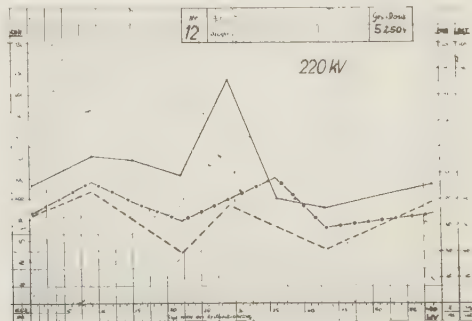
Bestrahlung mit konventionellen Röntgenstrahlen vom 2.10.-11.11.63 an 35 Tagen; Gesamtdosis: 5250 r HD

Epikrise: Pat. vertrug Bestrahlungen zufriedenstellend.

Kontrolluntersuchung am 3.1.64: guter AZ. Gewichtszunahme von 4 kg. August 1964: Pat. lebt noch.

Fermentwerte:

Datum	E.n. Wroblewski	LDH MilliE/ ml Serum	MDH MDH-E	Lactat mg %
vor Be- strahlg				
2.10.63	236,25	113,88	69,93	35,05
10.10.63	292,95	141,21	86,94	46,48
16.10.63	283,5	136,65	62,37	38,86
23.10.63	255,15	122,99	39,69	32,39
30.10.63	444,15	214,09	75,60	-
6.11.63	207,9	100,21	56,7	47,88
13.11.63	189,0	91,1	41,58	29,34
WV				
3. 1.64	236,25	113,88	79,38	35,05



Tu op.entfernt. Die zu Beginn der Bestrahlung geringgradige Fermentausschüttung war im Sinne einer mäßigen Strahlensensibilität zu werten. Die LDH-Werte lagen bei dieser routinemäßigen Nachbestrahlung im Bereich der Norm, währenddessen die MDH erniedrigt und die MS erhöht gefunden wurden.

Fall 13

M.St. ♀ 51 J. Angestellte

K.A.: Am 27.9.63 wegen eines erbsengroßen Knotens in der li Brust radikal operiert.

Bef.: mittelmäßiger AZ
(op.)scirrhöses Mamma-Ca li, ohne Metastasen

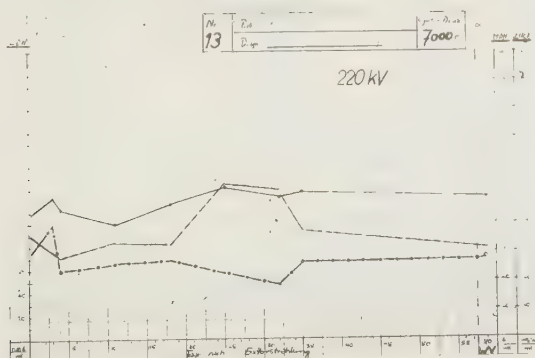
Bestrahlung mit konventionellen Röntgenstrahlen vom 3.1.-7.2.64 an 21 Tagen; Gesamtdosis: 7000 r HD.

Epikrise: Pat.hat Bestrahlung ambulant gut überstanden.

Kontrolluntersuchung am 2.4.64: Pat.gab keine Beschwerden an.

Fermentwerte:

Datum	E.n. Wroblewski	LDH MilliE/ ml Serum	MDH MDH-E	Lactat mg %
vor Be- strahlg				
3. 1.64	226,8	109,32	71,82	30,35
6. 1.64	255,15	122,99	60,48	39,5
7. 1.64	236,25	113,25	56,7	24,13
14. 1.64	207,9	100,21	68,04	26,0
21. 1.64	245,7	118,43	66,15	27,43
28. 1.64	274,05	132,1	107,73	22,57
4. 2.64	255,15	122,99	103,95	18,92
7. 2.64	264,6	127,54	75,6	26,54
WV				
2. 4.64	255,15	122,99	62,37	27,81



Das Enzymogramm war unauffällig. Aus dem Verhalten der Werte vor, während und nach der routinemäßigen Nachbestrahlung war ein weiteres Bestehen eines bösartigen Wachstums kaum wahrscheinlich.

Fall 14

A.Schm.♀ 59 J. † 14.6.64 Buchhalterin

K.A.: 1948 Ablatio mammae re wegen Ca.

Pat.klagte seit Sommer 63 über schlechteres Sehen.

Bef.: schlechter AZ und EZ.

Spätmetastasen in der li Lunge und im li Augenbulbus nach Mamma-Amputation 1948.

Bestrahlung mit konventionellen Röntgenstrahlen vom

14.1.-24.2.64 an 30 Tagen; Gesamtdosis: 10312 r HD

Epikrise: Pat.fühlte sich oft sehr müde und schlapp.

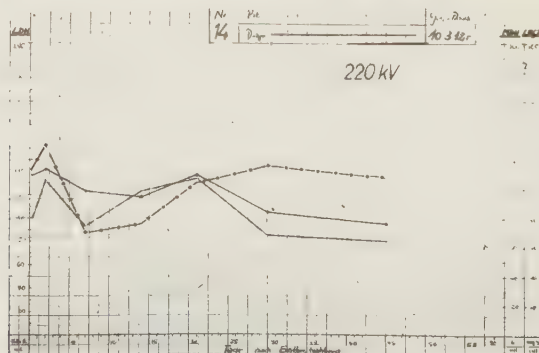
Trotzdem konnte die vorgeschriebene Behandlung zu Ende geführt werden.

Kontrolluntersuchung war leider nicht möglich, da sich

Pat. wegen Verschlechterung ihres Augenbefundes in einer auswärtigen Klinik befand.

Fermentwerte:

Datum	E.n. Wroblewski	LDH	MDH	Lactat
		MilliE/ ml Serum	MDH-E	mg %
vor Be-				
strahlg				
14. 1.64	283,5	136,65	79,38	56,77
16. 1.64	292,95	141,21	105,84	64,77
21. 1.64	255,15	122,99	71,82	35,31
28. 1.64	245,7	118,43	98,28	38,23
4. 2.64	283,5	136,65	106,63	51,69
13. 2.64	217,35	104,77	68,04	57,79
28. 2.64	198,45	95,66	64,26	53,59



Die Verlaufskontrolle der Ferment- und Substratwerte unter der Bestrahlungsbehandlung zeigte zwei Tage nach der Erstbestrahlung einen leichten Anstieg. Die geringe Ferment- und Substratbewegung erweckten den Verdacht auf ein langsam wachsendes, strahlenresistentes Gewebe, was auch der klinische Verlauf bestätigte.

Fall 15

E.G. ♀ 45 J. Hausfrau

K.A.: Im Juni 59 bemerkte Pat. oberhalb der re Brustwarze Knoten. Am 9.10.59 Ablatio mammae re, Nachbestrahlung in 3 Serien. Im Jan.60 Kastration. Im Sept.63 traten Beschwerden in der Umgebung der re Schulter und des re Thorax auf.

Bef.: guter AZ und EZ.

Lungenmetastasen eines operierten soliden Mamma-Ca.

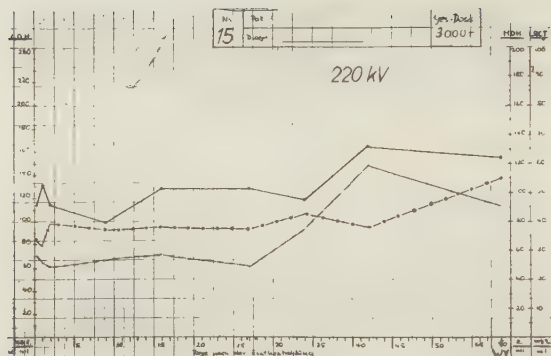
Bestrahlung mit konventionellen Röntgenstrahlen vom 3.12.63-11.1.64 an 29 Tagen; Gesamtdosis: 3000 r HD.

Epikrise: Bestrahlung gut vertragen. Gewichtszunahme: 4 kg. Rundschatten in beiden Lungen etwas kleiner geworden.

Kontrolluntersuchung am 28.2.64: guter AZ. Gewichtszunahme weitere 3 kg. Thoraxaufnahme zeigte jedoch einen neuen, in der li Lungenpartie gelegenen Rundschatten; also Progredienz des neoplastischen Geschehens.

Fermentwerte:

Datum	E.n. Wroblewski	LDH MilliE/ ml Serum	MDH MDH-E	Lactat mg %
vor Be- strahlg				
3.12.63	236,25	113,88	56,7	34,29
4.12.63	274,05	132,1	51,03	32,26
5.12.63	236,25	113,88	49,14	39,24
12.12.63	226,8	109,32	52,92	37,34
19.12.63	264,6	127,54	56,7	38,1
30.12.63	264,6	127,54	49,14	37,34
6. 1.64	245,7	118,43	73,71	42,67
14. 1.64	340,2	163,98	119,07	37,97
WV				
28. 2.64	321,3	154,87	90,72	55,37



Aus den geringgradigen Veränderungen der Werte nach der Erstbestrahlung war auf ein strahlenresistentes Gewebe zu schließen. Der Wiederanstieg am Bestrahlungsende wies bereits auf eine Progredienz des neoplastischen Wachstums hin. Dies wurde jedoch erst durch die röntgenologische Kontrolluntersuchung klinisch sichtbar: Zunahme der Lungenmetastasen.

Fall 16

E.Z. ♀ 64 J. Hausfrau

K.A.: 1960 Ablatio mammae li, 12 Nachbestrahlungen.
Vom Dez.62 bis März 63 Bestrahlung im LWS-Bereich wegen aufgetretener Beschwerden. Seit Anfang Okt.63 Schmerzen in der BWS und beiderseits im Becken.

Bef.: guter AZ und EZ.

Wirbelmetastasen im unteren BWS - und oberen LWS-Bereich bei operiertem Mamma-Ca.

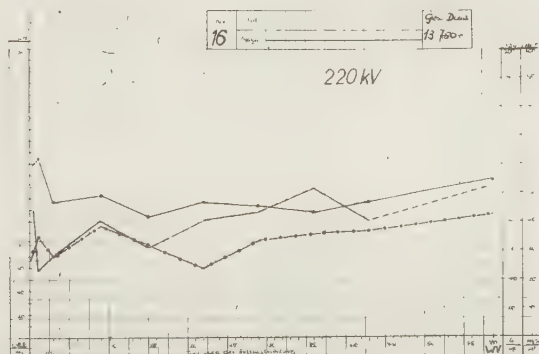
Bestrahlung mit konventionellen Röntgenstrahlen vom 30.12.63-24.1.64 an 37 Tagen; Gesamtdosis: 8950 r HD

Epikrise: Die anfangs vorhandenen starken Schmerzen und die Steifheit im WS-Bereich besserten sich.

Kontrolluntersuchung am 28.4.64: Pat.klagt sehr über Schmerzen im li Bein und li Hüfte. Sie kann nur sehr beschwerlich mit Stock gehen.
Nur noch rein symptomatische Behandlung.

Fermentwerte:

Datum	E.n. Wroblewski	LDH MilliE/ ml Serum	MDH MDH-E	Lactat mg %
vor Be- strahlg				
19.12.63	311,85	150,32	88,83	26,92
31.12.63	321,3	154,87	47,25	34,54
2. 1.64	245,7	118,43	56,7	28,19
8. 1.64	255,15	122,99	81,27	38,61
14. 1.64	217,35	104,77	62,37	32,13
21. 1.64	245,7	118,43	81,27	24,38
28. 1.64	236,25	113,88	86,94	33,66
4. 2.64	226,8	109,32	103,95	35,81
11. 2.64	245,7	118,43	81,27	36,83
WV				
28. 4.64	283,5	136,65	105,84	42,67



Die Normalwerte vor und während der Bestrahlung wiesen auf geringgradige Strahlensensibilität der Knochenmetastasen hin. Weiterhin bestand eine relativ langsame Wachstumstendenz - trotz Befundverbesserung -, an der geringen Ferment- und Substratbewegung unter der Strahlentherapie erkenntlich.

Fall 17

M.N. ♀ 44 J. Sekretärin
 K.A.: Beginn der Erkrankung Sommer 63 mit Weißfluß, dann zunehmende Schmerzen in beiden Leisten und im Rücken. Seit 6 J. Myom.
 Bef.: ausreichender AZ und EZ.
 Am 15.10.63 abdominale Totalexstirpation des Uterus wegen schleimbildendem Adeno-Ca des Collums mit Metastasen in den Parametrien.
 Am 21.10.63 Kobalteinlage 21 Stunden lang.

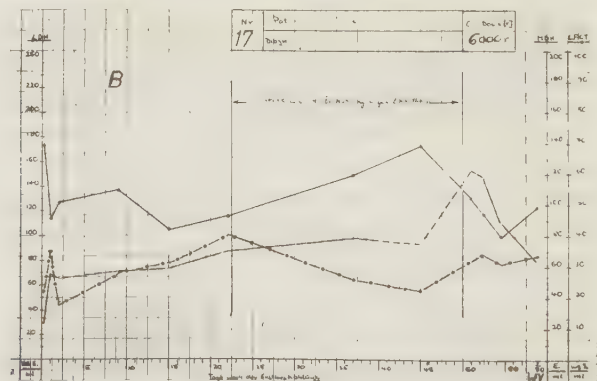
Bestrahlung mit Megavoltströntgenstrahlen vom 26.11.63-12.2.64 an 40 Tagen; Gesamtdosis: 6000 r.

Epikrise: Am 1.1.64 Auftreten eines Arzneimittelexanthems am ganzen Körper; deshalb bis 27.1.64 Bestrahlung unterbrochen.

Kontrolluntersuchung am 2.4.64: guter AZ. Im li Unterbauch fragliche, druckschmerzhafte Resistenz.

Fermentwerte:

Datum	E.n. Wroblewski	LDH MilliE/ ml Serum	MDH MDH-E	Lactat mg %
vor Be- strahlg				
16.11.63	359,1	173,09	22,68	22,35
27.11.63	236,25	113,88	54,81	34,54
28.11.63	264,6	127,54	52,92	17,65
5.12.63	283,5	136,65	56,7	27,69
11.12.63	217,35	104,77	58,59	30,99
18.12.63	245,7	118,43	69,93	40,51
2. 1.64	311,85	150,32	79,38	26,16
10. 1.64	359,1	173,09	75,6	22,61
29. 1.64	274,05	132,1	122,45	32,39
4. 2.64	245,7	118,43	119,07	33,91
11. 2.64	207,9	100,21	88,83	30,99
WV				
2. 4.64	255,15	122,99	64,26	33,66



Das mäßig strahlenresistente Gewebe war an dem geringgradigen Anstieg der MDH und MS sowie dem Abfall der LDH einen Tag nach der Erstbestrahlung zu erkennen. Wegen eines Arzneimittelexanthems wurde die Bestrahlung vorübergehend abgesetzt, so daß der in diese Zeit fallende Fermentanstieg schwer zu deuten war. Bei Wiederaufnahme der Bestrahlung zeigte sich erneut die mäßige Strahlenresistenz. Der Anstieg der LDH und MS bei der Kontrolluntersuchung ließ an eine Progredienz des Leidens denken.

Fall 18

H.V. ♀ 47 J. Hausfrau
K.A.: Immer sehr starke und lange Regelblutungen. Im Sept. 63 starke Schmerzen während der Periode. Am 25.11.63 Totalexstirpation des Uterus.

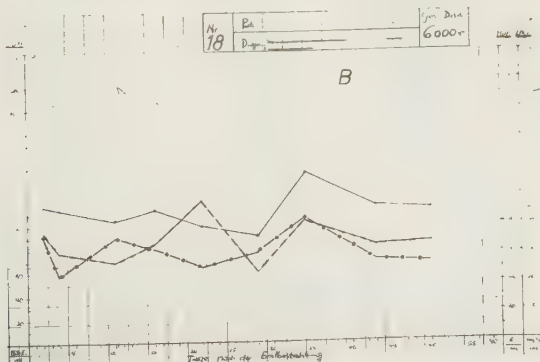
Bef.: guter AZ, noch sehr herabgesetzter KZ.
Unreifes Carcinoma solidum mit Nekrosen: Carcinoma colli uteri, IV. Grades, Casus incurabilis. Außerdem an der Portio nicht verhorntes Plattenep.-Ca.

Bestrahlung mit Megavoltstrahlen (35 MeV) vom 13.1.-6.3.64 an 40 Tagen; Gesamtdosis: 6000 r.

Epikrise: Pat. fühlte sich nach den Bestrahlungen immer schlapp und müde.
August 64: Pat. lebt noch.

Fermentwerte:

Datum	E.n. Wroblewski	LDH	MDH	Lactat
		MilliE/ ml Serum	MDH-E	mg %
15. 1.64	245,7	118,43	75,6	36,58
17. 1.64	236,25	113,88	62,37	22,86
24. 1.64	217,35	104,77	54,81	36,2
29. 1.64	236,25	113,88	68,04	32,39
4. 2.64	207,9	100,21	98,28	26,42
11. 2.64	189,0	91,1	49,14	30,99
17. 2.64	302,4	145,76	83,16	41,91
26. 2.64	245,7	118,43	66,15	27,94
4. 3.64	236,25	113,88	68,04	26,67



Das Enzymogramm zeigte durchweg normale LDH-Aktivitäten, währenddessen die MDH erniedrigte und die MS erhöhte Werte im Serum aufwiesen. Der fehlende Anstieg am Bestrahlungsende ließ einen Wachstumsstillstand des malignen Gewebes vermuten.

Fall 19

E.P. ♀

55 J.

Haushälterin

K.A.: Im Mai 63 bemerkte Pat. Verhärtung im unteren vorderen Scheidenanteil.- Im Aug.63 TE des Uterus wegen rezidivierenden Blutungen. 4-6 Wochen danach traten erneut Blutungen auf.

Bef.: mäßiger AZ und EZ.

Nicht verhornendes Plattenep.-Ca. im Bereich der Urethramündung; Lymphknotenmetastasen beiderseits.

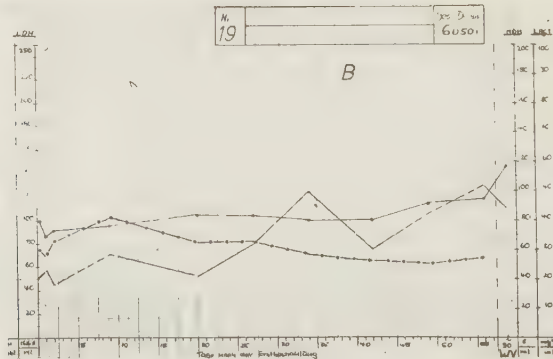
Bestrahlung mit Megavoltstrahlungsstrahlen vom 10.12.63-7.2.64 an 32 Tagen; Gesamtdosis: 6050 r.

Epikrise: Bestrahlungen gut vertragen. Tumor am Urethralwulst bildete sich vollständig zurück.

Kontrolluntersuchung am 7.4.64: Seit ca 4 Wochen litt Pat.stark unter Kreislaufstörungen.

Fermentwerte:

Datum	E.n. Wroblewski	LDH MilliE/ ml Serum	MDH MDH-E	Lactat mg %
vor Be- strahlg				
10.12.63	207,9	100,21	41,58	29,85
11.12.63	179,55	86,55	47,25	27,8
12.12.63	189,0	91,1	35,91	33,3
19.12.63	198,95	95,66	56,7	41,66
30.12.63	217,35	104,77	41,58	32,61
6. 1.64	217,35	104,77	64,26	32,61
13. 1.64	207,9	100,21	100,17	28,4
21. 1.64	207,9	100,21	60,48	25,78
28. 1.64	236,25	113,88	85,05	24,64
4. 2.64	245,7	118,43	103,95	26,92
11. 2.64	198,45	95,66	94,5	25,91
WV				
7. 4.64	302,4	145,76	88,83	-



Die Verlaufsbeobachtung der LDH- und MDH-Aktivitäten sowie der MS-Konzentrationen ergab hier die Bestätigung eines relativ strahlenresistenten Tumors, da kaum Veränderungen während der Bestrahlung auftraten. Der erneute MDH-Anstieg am 34.Tag nach der Erstbestrahlung und der LDH-Anstieg bei der Kontrolluntersuchung sprächen für die Progredienz des Leidens.

Fall 20

E.H. ♀ 72 J. Hausfrau

K.A.: Pat.bemerkte im Herbst 63 kleinen Knoten an der re Vulva, der mäßig schmerzte. Am 9.1.63 Op.

Bef.: altersentsprechend guter AZ und EZ.
(op.) verhorntes Plattenep.-Ca. an der hinteren Vulva-Kommissur.

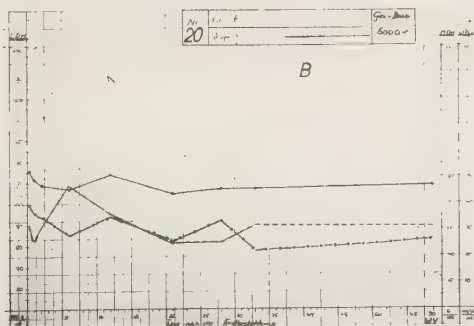
Bestrahlung mit Megavoltströntgenstrahlen (20 MeV) vom 5.2.-12.3.64 an 25 Tagen; Gesamtdosis: 5000 r.

Epikrise: 3 kg Gewichtszunahme. Pat. vertrug Bestrahlungen gut.

Kontrolluntersuchung am 1.6.64: Pat.ging es gut. Sie klagte regelrecht über Kreuzbeschwerden.
August 64: Pat.lebt noch.

Fermentwerte:

Datum	E.n. Wroblewski	LDH MilliE/ ml Serum	MDH MDH-E	Lactat mg %
vor Be- strahlg				
5. 2.64	274,05	132,1	64,26	40,64
6. 2.64	255,15	122,99	52,92	36,45
7. 2.64	245,7	118,43	62,37	35,4
11. 2.64	236,25	113,88	94,5	27,81
17. 2.64	264,6	127,54	71,82	35,31
26. 2.64	226,8	109,32	49,14	25,53
4. 3.64	236,25	113,88	51,03	33,53
9. 3.64	236,25	113,88	64,26	22,35
WV				
1. 6.64	245,7	118,43	62,37	25,53



Das Fermentdiagramm zeigte normale Ausgangswerte mit geringem Abfall nach Beginn der Bestrahlungsbehandlung. Die gemessenen Werte während der routinemäßigen Nachbestrahlung machten eine Metastasierung unwahrscheinlich.

Fall 21

K.W. ♂ 72 J. Maurer/Rentner

K.A.: Seit Geburt Phimose. Im Mai/Juni 63 Verhärtung und Schmerzen an der Eichel des Penis. Am 25.9.63 Op. der Phimose und P.E. aus tumorös veränderter Glans penis.

Bef.: guter AZ und EZ.
Unverhorntes Plattenep.-Ca des Penis; Lymphknoten-metastasen an beiden Leistenbeugen.

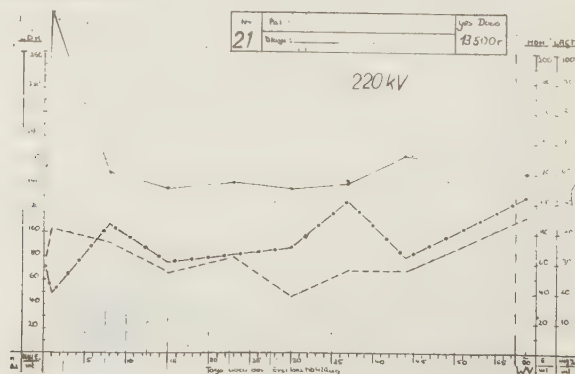
Bestrahlung mit konventionellen Röntgenstrahlen vom 16.10.-2.12.63 an 30 Tagen; Gesamtdosis: 13500 r HD

Epikrise: Primärtumor konnte zum Einschmelzen gebracht werden.

Kontrolluntersuchung am 20.1.64: Pat. ging es sehr gut.
Harte, kleine Lymphknoten an der re Leistenbeuge.

Fermentwerte:

Datum	LDH		MDH	Lactat
	E.n. Wroblewski	Millie/ ml Serum	MDH-E	mg %
vor Be- strahlg				
16.10.63	321,3	154,87	62,37	28,58
17.10.63	604,8	291,52	81,27	19,3
24.10.63	311,85	150,32	71,82	43,63
31.10.63	283,5	136,65	52,92	29,72
8.11.63	292,95	141,21	64,26	32,0
15.11.63	283,5	136,65	37,8	34,8
22.11.63	292,95	141,21	54,81	50,89
29.11.63	340,2	163,98	54,81	31,62
WV				
20. 1.64	311,85	150,32	90,72	51,94



Normale Ausgangswerte mit deutlichem Anstieg nach der Erstbestrahlung zeigten einen strahlensensiblen Tumor. Vorübergehender Abfall der Werte entsprach der klinischen Besserung. Der Wiederanstieg der MS und MDH bei der Kontrolluntersuchung ließen ein Fortschreiten des malignen Geschehens vermuten.

Fall 22

H.K. ♂

40 J.

Kraftfahrer

K.A.: Beiderseits Leistenhoden. Ende Okt.63 beginnende Schwellung des li Hodens im Leistenkanal, bis Faustgröße anwachsend.

Bef.: guter AZ und EZ.

(op.) großes, trabekuläres Seminom des li Leistenhodens.

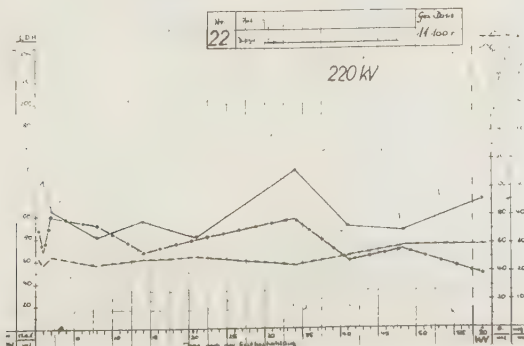
Bestrahlung mit konventionellen Röntgenstrahlen vom 27.11.63-16.1.64 an 39 Tagen; Gesamtdosis: 11100 r HD.

Epikrise: Pat. hat Bestrahlung gut überstanden.

Kontrolluntersuchung am 9.4.64: Pat.war vollkommen beschwerdefrei und wieder voll arbeitsfähig.

Fermentwerte:

Datum	E.n. Wroblewski	LDH MilliE/ ml Serum	MDH MDH-E	Lactat mg %
vor Be- strahlg				
27.11.63	264,6	127,54	49,14	34,8
28.11.63	274,05	132,1	45,36	27,5
29.11.63	217,35	104,77	51,03	39,12
5.12.63	170,1	81,99	45,36	36,58
11.12.63	198,45	95,66	49,14	26,8
18.12.63	170,1	81,99	51,03	32,42
31.12.63	292,95	141,21	45,36	39,12
7. 1.64	189,0	91,1	51,03	23,75
14. 1.64	179,55	86,55	58,59	27,81
WV 9. 4.64	236,25	113,88	58,59	18,89



Dieses Fermentdiagramm eines Pat., der zur routinemäßigen Nachbestrahlung erschien, wies auf einen günstigen Einfluß der Röntgenstrahlen hin. Mit der Operation war der Tumor beherrscht worden. Auch die Kontrolluntersuchung zeigte keine erhöhten Werte. Es ist anzunehmen, daß kein Tumor mehr vorhanden ist.

Fall 23

A.V. ♂ 83 J. + 16.3.64 Lokomotivführer/Pensionär

K.A.: Am 19.8.63 Semikastratio li wegen Seminom. Keine Nachbestrahlung.- Seit etwa 2 Jahren zunehmender Luftmangel.

Bef.: reduzierter AZ und EZ.

Verdacht auf Struma maligna mit Metastasen im Mediastinum bei Zustand nach Semikastratio wegen Seminom li.

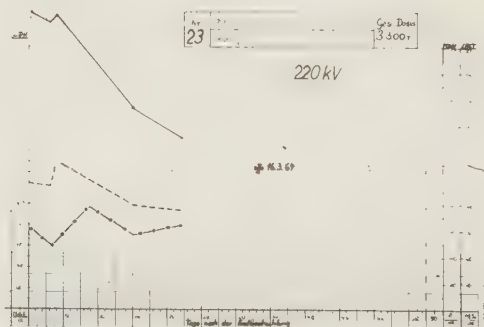
Bestrahlung mit konventionellen Röntgenstrahlen vom 30.12.63 -17.1.64 an 15 Tagen; Gesamtdosis: 3300 r HD.

Epikrise: Unter Bestrahlung nahm Atemnot zu. Lungen-Aufnahme am 16.1.64 zeigte Infiltration in den re Hilus. Bestrahlung wurde abgebrochen.

Pat.verstarb am 16.3.64 zu Hause.

Fermentwerte:

Datum	LDH		MDH		Lactat mg %
	E.n. Wroblewski	MilliE/ ml Serum	MDH-E		
vor Bestrahlung					
18.12.63	585,9	282,41	96,39		29,72
2. 1.64	567,0	273,3	94,5		23,88
3. 1.64	576,45	277,86	113,4		25,53
8. 1.64	500,85	241,42	96,39		38,86
14. 1.64	396,9	191,31	79,38		27,81
21. 1.64	340,2	163,98	75,6		31,75



Vor und am Beginn der Strahlentherapie bestanden pathologische LDH-Werte, die sich kurz nach Bestrahlungsaufnahme normalisierten. Der weitere Verlauf ist nicht bekannt, da wegen Verschlechterung des Allgemeinbefindens des Pat. die Bestrahlung abgebrochen wurde.

Fall 24

E.F. ♂

58 J.

Maurer

K.A.: 1937 Op.wegen eines Hodentumors re (malignes Teratom);
Nachbestrahlung 1937 und 1938. 1963 Hämaturie und
Verschlußniere re, Nephrektomie. Danach erneute
Harnblutungen.

Bef.: etwas reduzierter AZ.

Plattenep.-Ca der Harnblase re vorn.

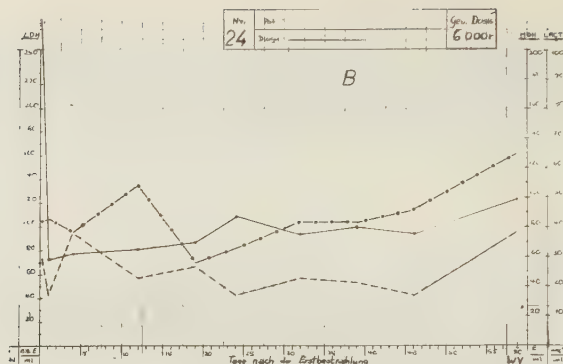
Bestrahlung mit Megavoltstrahlen (35 MeV) vom
25.10.-11.12.63 an 30 Tagen; Gesamtdosis: 6000 r

Epikrise: Rückgang der Hämaturie; befriedigender AZ.

Kontrolluntersuchung am 26.2.64: Gewichtszunahme 6 kg.
Keine Hämaturien. Trotz Rückbildung des Tumors war
dieser intramural noch nicht beherrscht. Endoxan-
behandlung vorgeschlagen.
August 64: Pat.lebt noch.

Fermentwerte:

Datum	E.n. Wroblewski	LDH	MDH	Lactat
		MilliE/ ml Serum	MDH-E	mg %
vor Be- strahlg				
22.10.63	538,65	259,64	58,59	41,91
26.10.63	151,2	72,88	34,02	42,67
29.10.63	160,65	77,44	75,6	44,8
6.11.63	170,1	81,99	45,36	53,59
13.11.63	179,55	86,55	52,92	28,19
18.11.63	226,8	109,32	34,02	33,15
26.11.63	198,45	95,66	45,36	41,7
3.12.63	207,9	100,21	41,58	41,15
10.12.63	198,45	95,66	34,02	46,1
WV				
26. 2.64	255,15	122,99	77,49	64,6



Die Verlaufsbeobachtung der Fermentaktivitäten und der MS-Konzentration zeigte das mäßige Ansprechen des Tumors zu Beginn der Bestrahlung bis zum 17. Tag nach der Erstbestrahlung. Der langsam einsetzende Anstieg kündete den nur vorübergehenden Rückgang des Tumors an. Bei der Kontrolluntersuchung bestätigte die Cystoskopie konform zu dem Verhalten der gemessenen Werte das Nichtbeherrschen des Leidens: Tumor wuchs zunächst weiter.

Fall 25

J. Sch. ♀

73 J.

Hausfrau

K.A.: Seit Okt. 61 rezidivierende Blasenentzündungen.
Seit Juli 63 ab und zu Blut im Urin.

Bef.: altersentsprechender EZ und KZ.
Nicht histologisch gesicherter maligner Blasentumor
re, von der Muscularis ausgehend.

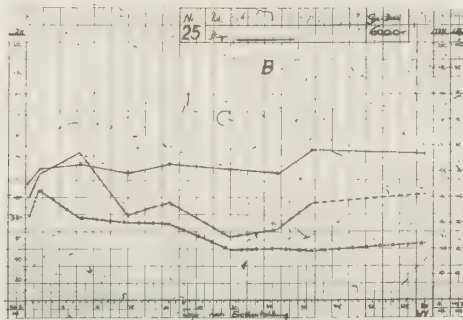
Bestrahlung mit Megavoltstrahlen (35 MeV) vom
27.1.-6.3.64 an 30 Tagen; Gesamtdosis: 6000 r.

Epikrise: Subjektiv vertrug die Pat. die Bestrahlungen
gut.

Kontrolluntersuchung am 22.4.64: Allgemeines Schwäche-
gefühl in den Oberschenkeln. Keine Schmerzen in
der Blase, kein Brennen beim Wasserlassen.
Pat. ging es zufriedenstellend.
August 64: Pat. lebt noch.

Fermentwerte:

Datum	E.n. Wroblewski	LDH MilliE/ ml Serum	MDH MDH-E	Lactat mg %
vor Be- strahlg				
27. 1.64	236,25	113,88	79,38	32,77
29. 1.64	264,6	127,54	98,28	42,8
4. 2.64	274,05	132,1	115,29	31,62
11. 2.64	255,15	122,99	66,15	30,1
17. 2.64	274,05	132,1	75,6	29,21
26. 2.64	264,6	127,54	49,14	19,43
4. 3.64	255,15	122,99	54,81	19,94
9. 3.64	302,4	145,76	75,6	18,7
WV				
22. 4.64	292,95	141,21	81,27	22,35



Geringgradiges Ansprechen des Tumors im Sinne einer mäßigen Strahlensensibilität mit vorübergehendem Beherrschen des Tumorwachstums. Die Progredienz des malignen Wachstums ist auf Grund der geringen Ferment- und Substratänderung bei der Kontrolluntersuchung fast auszuschließen.

Fall 26

K.R. ♂ 64 J. † 7.6.64 Dachdeckermeister/
Rentner

K.A.: 1958 erstmals Blut im Urin. Dez.62 Blasen-tumor re festgestellt. Jan./Febr.63 Bestrahlung am Betatron (6000 r HD). Seit Juni/Juli 63 Schmerzen im li Unterbauch, Gewichtsabnahme 4 kg.

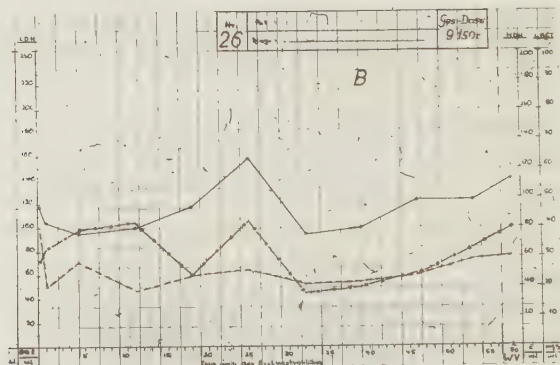
Bef.: etwas reduzierter AZ und EZ.
Carcinomatös entartetes Blasenpapillom; paraaortale Lymphknotenmetastasen.

Bestrahlung zuerst mit Megavoltstrahlen (35 MeV) vom 24.10.-20.12.63, dann mit konventionellen Röntgenstrahlen vom 31.12.63-31.1.64 an insgesamt 57 Tagen; Gesamtdosis: 9150 r HD.

Epikrise: Bestrahlung leidlich gut vertragen. Stark auftretende Hodenschwellung. Sehr starke Schmerzen in der li Beckengegend, deutliche Hämaturien. Da Schmerzen nicht wesentlich zurückgingen, Abbruch der Bestrahlung. Entlassung in reduziertem AZ.

Fermentwerte:

Datum	E.n. Wroblewski	LDH	MDH	Lactat
		MilliE/ ml Serum	MDH-E	mg %
vor Be- strahlg				
23.10.63	245,7	118,43	77,49	29,08
25.10.63	217,35	104,77	39,69	32,51
29.10.63	198,45	95,66	56,7	39,5
5.11.63	207,9	100,21	37,8	42,16
12.11.63	245,7	118,43	49,14	23,88
19.11.63	330,75	159,43	51,03	42,55
26.11.63	198,45	95,66	41,58	18,42
3.12.63	207,9	100,21	43,47	19,8
10.12.63	255,15	122,99	47,25	25,02
17.12.63	255,15	122,99	58,59	33,02
WV				
24. 1.64	292,95	141,21	60,48	39,88



Das Verlaufsdiagramm zeigte einen strahlenresistenten Tumor, das während der ganzen Strahlentherapie nie pathologische MDH- und LDH-Werte aufwies. Das Ansteigen der Werte am 26. Tage nach der Erstbestrahlung und am Ende der Strahlenbehandlung sprach für eine Progredienz des Leidens.

Fall 27

K.A. ♂

82 J.

Bankbeamter/Rentner

K.A.: 1958 stärkere Hämaturie. Seit Anfang 63 erneutes Harnbluten.

Bef.: etwas reduzierter AZ und guter EZ.

Zust.nach Sectio alta; papilläres Ca der Harnblase.

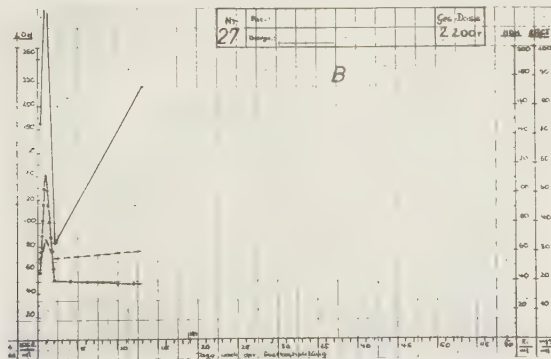
Bestrahlung mit MegaVoltröntgenstrahlen (35 MeV) vom 9.10.-23.10.63 an 11 Tagen; Gesamtdosis: 2200 r.

Epikrise: Nach 11 Bestrahlungen traten sehr starke zystische Beschwerden auf; Pat.lehnte jede weitere Bestrahlung ab.

August 64: Pat.lebt noch.

Fermentwerte:

Datum	E.n. Wroblewski	LDH	MDH	Lactat
		MilliE/ ml Serum	MDH-E	mg %
vor Be- strahlg				
9.10.63	381,15	183,72	53,86	22,93
10.10.63	1304,1	628,59	69,2	55,95
11.10.63	170,1	81,99	54,81	20,07
22.10.63	453,6	218,64	60,48	19,43



Das Fermentdiagramm zeigte ein starkes Ansteigen der Werte bei Bestrahlungsbeginn im Sinne einer großen Strahlensensibilität mit gutem klinischen Ansprechen des Tumors. Nach der 11. Bestrahlung jedoch lehnte Pat. weitere Behandlung ab.

Fall 28

W.O. ♂ 41 J. † 13.2.64 Kraftfahrer

K.A.: Ende Sept./Anf.Okt.63 intermittierende Schmerzen im ganzen re Bein im Sinne einer Ischialgie.

Bef.: ausreichender AZ und EZ.

Reticulosarkom der re oberen Gesäßgegend; Lymphknotenmetastasen in der re Leistenbeuge.

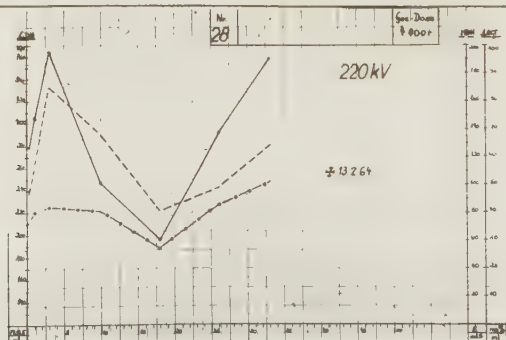
Bestrahlung mit konventionellen Röntgenstrahlen vom 3.1.-1.2.64 an 24 Tagen; Gesamtdosis: 4800 r HD.

Epikrise: Pat.wies wechselnde hohe Temp.auf. Er transpierte ganz erheblich. Ab 31.1.Dyspnoe. Bestrahlungen wurden abgesetzt, da sich der AZ des Pat.erheblich verschlechterte. Wegen Herz-Kreislauf-Versagen verstarb Pat. am 13.2.64.

Sektionsbefund: Generalisierte Sarkomatose mit besonderem Parenchymverlust der Nieren, der Milz und der Schilddrüse; sarkomatöse Pleuritis beiderseits.

Fermentwerte:

Datum	E.n. Wroblewski	LDH MilliE/ ml Serum	MDH MDH-E	Lactat mg %
vor Be- strahlg				
3. 1.64	576,45	277,86	94,5	35,81
4. 1.64	633,15	305,19	111,51	39,75
6. 1.64	756,0	364,4	170,1	42,29
13. 1.64	510,3	245,97	136,08	40,5
21. 1.64	406,35	195,87	81,27	27,05
29. 1.64	604,8	291,52	98,28	42,8
5. 2.64	746,55	359,85	126,63	51,56



Bei dem ausgedehnten Tumorbefund bestanden bereits vor der Bestrahlung hohe LDH- und MS-Werte. Die initiale Reaktion auf die Bestrahlungen war sehr stark im Sinne einer Fermentausschüttung des strahlensensiblen Tumors. Das Wiederanstiegen der Werte deutete den raschen Fortgang des malignen Wachstums, die Generalisierung des Sarkoms, an.

Fall 29

G.L. ♂ 55 J. † 23.9.63 kaufm. Angestellter

K.A.: Seit 10 Jahren schwarzes, etwas erhabenes Muttermal auf re Wange. Anfang April 63 in dessen Bereich Anschwellung, Schmerzen mit Ausstrahlung zur Parotis.

Bef.: befriedigender AZ und EZ.

Malignes Melanoblastom (P.E.am 27.6.63); Lymphknotenmetastasen.

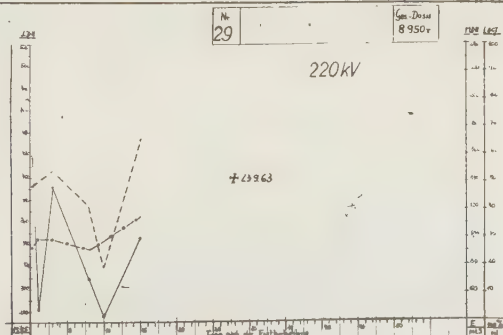
Bestrahlung mit konventionellen Röntgenstrahlen vom 9.7.-27.8.63 an 43 Tagen; Gesamtdosis: 8950 r HD.

Epikrise: Trotz Bestrahlungsbehandlung weitere Metastasierung. Zusätzlich Gabe von N-Lost i.v. Fortschreiten der Kräfteverfall, und bei starker Kachexie trat am 23.9.63 der Tod ein.

Sektionsbefund: Generalisierte Metastasierung eines Melanoblastoms.

Fermentwerte:

Datum	E.n. Wroblewski	LDH MilliE/ ml Serum	MDH MDH-E	Lactat mg %
vor Be- strahlg				
9. 7.63	869,4	418,6	137,97	26,9
10. 7.63	585,9	282,1	234,36	29,59
12. 7.63	812,7	391,7	147,42	29,33
17. 7.63	642,6	309,4	122,85	26,16
19. 7.63	576,45	277,85	79,38	29,46
24. 7.63	718,2	346,18	171,99	37,97



Die außerordentlich hohen LDH-Aktivitäten bei dem Pat. im Serum sprachen für eine schnelle Progredienz des malignen Geschehens. Vorübergehender Abfall der pathologischen Werte nach der Erstbestrahlung mit kurz darauf eintretendem Anstieg sagten die schlechte Prognose voraus.

Fall 30

U.B. ♀

30 J.

Schaffnerin

K.A.: Erstmalig im Dez.61 dicken Hals re. Röntgentiefenbestrahlung vom 29.1.-13.3.62 (7800 r HD). Im Okt.63 erneute Drüsenschwellungen in li Supraclav.-grube und li bis zur Halsmitte.

Bef.: guter AZ und EZ.

Histologisch gesicherte Lymphogranulomatose.

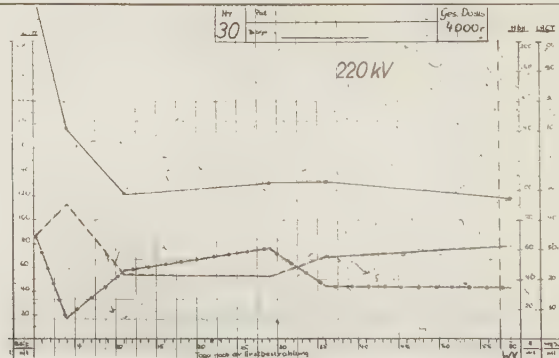
Bestrahlung mit konventionellen Röntgenstrahlen vom 18.10.-22.11.63 an 20 Tagen; Gesamtdosis: 4000 r HD

Epikrise: Pat.fühlte sich immer müde. Drüsenschwellungen gingen weitgehend zurück.

Kontrolluntersuchung am 10.3.64: Pat.hatte keinerlei Beschwerden. Endoxanbehandlung.
Beginnende Mediastinalvergrößerung.

Fermentwerte:

Datum	E.n. Wroblewski	LDH MilliE/ ml Serum	MDH MDH-E	Lactat mg %
vor Bestrahlung				
18.10.63	614,25	296,08	69,93	35,05
21.10.63	368,55	177,65	90,72	6,73
28.10.63	255,15	122,99	43,47	22,86
15.11.63	274,05	132,1	41,58	30,61
22.11.63	274,05	132,1	54,81	17,53
WV				
10. 3.64	245,7	118,43	62,37	21,34



Vor der Bestrahlung bestand eine erhöhte LDH-Aktivität im Serum. Die Verlaufsbeobachtung der gemessenen Werte zeigte am Beginn der Strahlentherapie ein Ansprechen auf die Bestrahlung. Der weitere Verlauf deckte jedoch einen strahlenresistenten Tumor auf, allerdings ohne starke Wachstumstendenz.

4.3 Auswertung der eigenen Untersuchungen

4.3.1 Das Verhalten der Serumfermentaktivitäten der LDH und MDH sowie der MS-Konzentration vor Bestrahlungsbeginn

In der folgenden Übersicht sind 34 vor der Behandlung untersuchte Patienten hinsichtlich der Diagnose, der Metastasierung und der Fermentwerte aufgeführt. Die Diagnosen waren in 29 Fällen histologisch gesichert.

Tab.2

Übersicht über die Fermentergebnisse und die MS-Konzentration aller vor der Bestrahlungsbehandlung untersuchten Krebs-Patienten

Diagnose	Pat.- zahl	hi- stol. ges.	mit Me- tast.	LDH		MDH		MS	
				n.erh.	n.	erh.	ern.	n.erh.	
Bronchial-Ca	8	7	4	5	3	5	-	3	6
Ca des Magen- Darm-Traktes	6	5	3	5	1	-	-	6	- 6
Mamma-Ca	5	5	4	5	-	-	-	5	- 5
Blasen-Ca	6	3	2	5	1	1	-	5	- 6
versch.Ca's	6	6	4	5	1	1	-	5	- 6
Sarkom	1	1	1	-	1	1	-	-	- 1
Melanom	1	1	1	-	1	1	-	-	- 1
M.Hodgkin	1	1		-	1	-	-	1	- 1
	34	29	19	25	9	9	-	25	2 32

Eine signifikante Abweichung der gemessenen LDH- und MDH-Aktivitätswerte im Serum von denen bei Gesunden war von vornherein bei unseren Patienten nicht vorhanden.

Die LDH-Werte befanden sich in 73,5 % im Bereich der Norm, nur 9 Pat. wiesen erhöhte Serum-LDH-Werte auf. Demgegenüber waren bei den gefundenen MDH-Aktivitäten im Serum die niedrigen Werte auffallend. Bei 27 %

fanden wir Normalwerte; die übrigen 73 % zeigten MDH-Aktivitäten zwischen 60 und 100 MDH-Einheiten/ml S. Die Beurteilung des Verhaltens der Milchsäure war u.E. von vornherein sehr erschwert, da sie nach unseren Ergebnissen sehr großen Schwankungen unterlag. Nur 2 Pat. mit Bronchial-Ca zeigten normale MS-Werte; bei 94 % der Krebskranken wurden sie im Serum erhöht gefunden.

Schon die große Streubreite der Ausgangswerte ließ von Anfang an die Vermutung zu, daß unter der Strahlenbehandlung nur die Auswertung der Ferment- und Substrathöhe bei jedem Pat. einzeln sinnvoll ist und eventuelle Aussagen über Rückbildung oder Fortschreiten des malignen Wachstums gestatten. So schlossen wir von Anfang an die statistische, prozentuale Beurteilung der Ferment- und MS-Änderung unter der Strahlenbehandlung mit konventionellen und Megavoltstrahlen aus.

4.3.2 Verlaufskontrolle der LDH- und MDH-Aktivitäten und der MS-Konzentration im Serum unter der Strahlentherapie

Ist der Krankheitsverlauf selbst und das Wirksamwerden einer Therapie mit Hilfe dieser Bestimmungen kontrollierbar?

4.3.3 Auswertung der Fermentdiagramme

An Hand der Fermentdiagramme gab der Verlauf der LDH- und MDH-Aktivitäten im Serum wertvolle Aufschlüsse über das Ansprechen der Geschwulst auf die Bestrahlung und den Erfolg der Strahlentherapie. Außerdem war eine Progredienz des malignen Wachstums - Rezidiv, Generalisierung oder Metastasierung - oft schon frühzeitig am steilen Anstieg der Fermentaktivitäten und MS-Konzentration im Serum zu erkennen. Öfter war ein paralleles Verhalten von mindestens 2 der 3 untersuchten Werte zu beobachten, was jedoch klinisch nicht

verwertbar war, da es ziemlich regellos auftrat.

Grundsätzlich haben wir die strahlensensiblen von den strahlenresistenten Tumoren zu unterscheiden. Letztere zeichneten sich dadurch aus, daß sie bei Bestrahlungsbeginn keinerlei Ferment- und Substratausschüttung ins Serum aufwiesen. Strahlensensible Gewebe zeigten demgegenüber einen steilen Anstieg der MDH- und LDH-Aktivitäten sowie MS-Konzentration im Serum bereits sehr kurze Zeit nach der Erstbestrahlung. Nach zwei Tagen trat jedoch ein Abfall der gemessenen Werte ein.

Außerdem werteten wir den Verlauf der Serumfermentwerte und der MS-Konzentration wie folgt:

1. Trat unter der Strahlenapplikation ein Abfall der Werte auf die Norm ein, so ging dies mit der klinischen Besserung konform und bedeutete eine günstige Prognose.
2. Ein Wiederansteigen der Ferment- und Substratwerte unter der Strahlentherapie mußte stets den Verdacht auf Progredienz des Leidens erwecken mit weiterer Metastasierung oder Generalisierung, auch wenn dies klinisch noch nicht faßbar war.
3. Bewegten sich bei nichtop.Pat.mit histologisch gesicherter Diagnose die Ferment- und Substratwerte immer im Normalbereich und zeigten kaum ein Ansprechen auf die Strahlenbehandlung, so mußte an eine relativ langsame Wachstumstendenz des Tumors gedacht werden.
4. Zeigte die Kontrolluntersuchung ein Ansteigen der Werte - besonders der LDH - an, war dies ziemlich sicher mit einer Progredienz des Leidens gleichzusetzen (siehe auch KÄRCHER).
5. Geringgradige Ferment- und Substratbewegungen waren bei den Pat.zu verzeichnen, die nur zur routinemäßigen Nachbestrahlung erschienen und keine Befundverschlechterung bei der Kontrolluntersuchung aufwiesen.

4.3.4 Vergleich der Fermentaktivitäten von LDH und MDH sowie der MS-Konzentration im Serum vor der Behand- lung und bei ihrem Abschluß

Die Patienten wurden in 4 Gruppen eingeteilt (nach
HAUSS und RITTER):

- I klinisch mit Therapieerfolg
- II klinisch ohne Therapieerfolg: Patienten, deren
Zustand unter der Behandlung sich nicht änderte
- III klinisch unter der Therapie Verschlechterung:
Patienten, bei denen es trotz Therapie schon
während der Bestrahlungsbehandlung zu einer
deutlichen Verschlimmerung kam
- IV Nachbestrahlungspatienten

Tab.3

Verhalten der Werte vor und nach Abschluß der Therapie
mit 200 kV-Röntgenstrahlen

Fall	Diagnose	LDH		MDH		MS		Grup- pe
		vor	nach	vor	nach	vor	nach	
		Bestrahlg	Bestrahlg	Bestrahlg	Bestrahlg	Bestrahlg	Bestrahlg	
		% Unter-	% Unter-	% Unter-	% Unter-	% Unter-	% Unter-	
		schied	schied	schied	schied	schied	schied	
2	Bron- chial- Ca	- 13	- 40	- 17				III
3		- 33	- 45	+ 86				I
5		- 25	- 6	+ 8				III
7		+219	+337	+ 75				III
11	Rekt.-Ca	- 17	+ 32	+ 84				III
12	Hämangio- blastom	- 20	- 40	- 17				IV
13	Mamma-Ca	+ 17	+ 5	- 13				IV
14		- 30	- 19	- 6				III
15		+ 44	+110	+ 11				II
16		- 21	- 8,5	+ 37				I
21	Penis-Ca	+ 6	- 12	+ 11				I
22	Seminom							IV
23	Seminom/ Str.maligna	- 42	- 22	+ 7				III
28	Sarkom	+ 29	+ 33	+ 44				III
29	Melanom							III
30	M.Hodgkin	- 55	- 22	- 50				I

Tab.4

Verhalten der Werte vor und nach Abschluß der Therapie
mit Megavoltstrahlen

Fall	Diagnose	LDH		MDH		MS		Gruppe
		vor	nach	vor	nach	vor	nach	
		Bestrahlg	Bestrahlg	Bestrahlg	Bestrahlg	Bestrahlg	Bestrahlg	
		% Unter-	% Unter-	% Unter-	% Unter-	% Unter-	% Unter-	
		schied	schied	schied	schied	schied	schied	
6	Bronch.-Ca	- 22	- 11	- 38				III
8	Oesoph.-Ca	- 0,5	- 37	- 70				I
9	Rekt.-Ca	+ 3	+ 43	+ 82				II
10	Zungen-Ca	- 19	- 11	- 55				I
17	Collum-Ca	- 42	+292	+ 39				IV
18	Uterus-Ca							II
19	Urethra-Ca	- 5	+127	- 13				I
20	Vulva-Ca							IV
24	Blasen-Ca	- 63	- 42	+ 10				I
25		+ 28	- 5	- 43				II
26		+ 4	- 24	+ 14				III
27		+ 19	+ 12	- 15				III

Der Gruppe I gehörten 8 Pat.an, von denen 7 einen LDH-Abfall, 7 einen MDH-Abfall und 4 eine Erniedrigung der Milchsäure-Konzentration im Serum unter der Strahlentherapie aufwiesen, was wir im Sinne eines Therapieerfolges werteten; das klinische Bild bestätigte dies.

In die Gruppe II konnten wir 4 Pat.einordnen, die sowohl einen Anstieg als auch einen Abfall ihrer Ferment- und Substratwerte im Serum am Ende der Strahlenbehandlung zeigten.

Zur Gruppe III zählten 11 Pat. Hier traten vermehrt Aktivitätsanstiege der LDH und MDH sowie MS-Konzentration im Blut am Ende der Bestrahlungsserie auf (4 Pat.zeigten erhöhte LDH, 4 erhöhte MDH-Werte und 6 gesteigerte MS-Konzentrationen).

Die Gruppe IV faßte 5 Nachbestrahlungspat.zusammen, die ein uncharakteristisches Verhalten ihrer Serumfermentaktivitäten von LDH und MDH sowie MS-Konzentration am Bestrahlungsende ergaben.

Aus der Gruppe I wies von 8 Pat. nur einer pathologisch erhöhte LDH-Werte und ein anderer eine pathologische MDH-Aktivität auf, währenddessen in der Gruppe III vermehrt ins Krankhafte gesteigerte Werte gemessen wurden. So lag es nahe, bei stark im Pathologischen liegenden Werten an einen ungünstigen Einfluß der Strahlenbehandlung zu denken, oder richtiger: die Strahlentherapie überhaupt nicht erst zu beginnen.

Fall 6, 11, 23, 28 und 29 verstarben alle unter oder kurz nach Beendigung der Bestrahlungsbehandlung. Sie wiesen von Anfang an erhöhte bis stark pathologische LDH-Aktivitäten im Serum auf. Diese Pat.sollte man gar keiner Bestrahlungstherapie mehr unterziehen, da sie von vornherein eine zu schlechte Prognose für einen evtl.Bestrahlungseffekt anzeigen.Bei ihnen ist das maligne Wachstum bereits zu weit fortgeschritten.

Bei Fall 7 trat erst unter der Strahlenapplikation ein erheblicher LDH-Aktivitätsanstieg ein.Hier sollte sofort die Bestrahlung abgebrochen werden, da wir mit ziemlicher Sicherheit eine weitere Metastasierung erfassen können und die Weiterbestrahlung zwecklos ist. Jedoch war nicht bei allen Pat.mit fortgeschrittenem Ca, die kurz nach Bestrahlungsende ad exitum kamen, der LDH-Wert ins Pathologische gesteigert. So lagen bei Fall 5 und 26 bis zum Abschluß der Therapie normale LDH-Aktivitäten im Serum vor.

Es ließ sich allgemein feststellen, daß stark erhöhte LDH-Werte im Serum ein fortgeschrittenes Krebs-Wachstum aufdeckten und die Strahlenbehandlung das Allgemeinbefinden des Pat.nur zusehends verschlechterte. Demgegenüber sprachen normale Serumaktivitäten der LDH nicht gegen ein generalisiertes Ca-Leiden.

5 Diskussion der Ergebnisse

Die klinische Strahlenforschung befaßt sich u.a. mit der Reaktion des bestrahlten Tumors, der Allgemeinreaktion des Krebskranken auf die Strahlenapplikation sowie die Prognose und den Verlauf des Leidens.

Es ist anzunehmen, daß die Beeinflussung der Stoffwechselvorgänge durch die Strahlung ihre Ursache in erster Linie in der Änderung der Fermente hat.- Da jedoch die Tumorzelle dieselben Fermente und Co-Fermente als Katalysatoren wie die Normalzelle besitzt, sind die Reaktionsprodukte und Unterschiede ihrer Konzentrationen nicht spezifisch für das maligne Wachstum (RICHTERICH, KÄRCHER, MERTEN und SOLBACH, WROBLEWSKI, GREENSTEIN, RITTER).

So war es nicht entscheidend, eine Vielzahl der im Stoffwechsel aktiven Fermente und Substrate zu untersuchen, sondern an bestimmten Stellen im Ablauf der Glykolyse und des Zitronensäurezyklus einzelne Fermente bzw. Substrate herauszugreifen. Wir wählten die LDH, MDH und MS für unsere Untersuchungen.

Nach Angaben in der Literatur kam der LDH eine etwas tumorspezifischere Stellung zu (WARBURG, MERTEN, SOLBACH, KÄRCHER): sie soll in Krebszellen vermehrt gefunden werden. Die MDH war als strahlensensibleres Ferment bekannt.- Wegen ihrer zentralen Stellung im Stoffwechsel griffen wir die MS für unsere Untersuchungen als Substratvertreter heraus. Die Ausführung der Messungen brachte keine Schwierigkeiten mit sich, da die für diese Bestimmungen notwendigen Reagenzien inzwischen in gut zusammengestellten „Testkombinationen“ gebrauchsfertig von der Biochemica Boehringer & Söhne, Mannheim, zu beziehen sind und außerdem die methodischen Voraussetzungen für die Durchführung der Bestimmungen einfach einzuhalten waren.

Die Aufgabe dieser Arbeit bestand darin, Störungen der MDH- und LDH-Aktivitäten sowie MS-Konzentration im Serum bei Krebskranken unter der Strahlentherapie mit konventionellen oder Megavoltstrahlen ausfindig zu machen

und herauszuarbeiten, ob diese evtl.auftretenden Veränderungen für das Ansprechen des Tumors auf die Therapie und für seine Prognose wichtige Hinweise gaben.

5.1 Schwankungsbreite der Aktivitäten der LDH und MDH
und der MS-Konzentration im Blut

Auf die außerordentliche Konstanz der Fermentkonzentrationen im Blut bei nüchternen, gesunden Personen wiesen KLAUS, HESS hin.

VETTER konnte beim gesunden Einzelindividuum relativ konstante Werte finden; trotzdem zeigten die bei ein und derselben Person gemessenen LDH-Aktivitäten im Serum eine Schwankungsbreite von 30%. Beträchtliche Schwankungen im quantitativen LDH-Vorkommen beschrieb auch GSELL. VETTER kam zu dem Ergebnis, daß die Normalwerte der Aktivitäten einzelner Enzyme im Serum erheblichen Schwankungen unterliegen, während HESS auf enorme Abweichungen nur unter pathologischen Bedingungen hinwies.

Allein die Angaben der Normalwerte in der Literatur deckten erhebliche Unterschiede auf.

Hier nur einige Beispiele:

für LDH

Klein	110 AE				
Leipold			$166 \pm$	14,2	Milli E/ml
Biochem.Abt.Boehringer	200-500 E/ml S	96	- 241	"	" "
Laudahn	235-375 " " "				
Abderhalden	200-680 " " "			(440 E/ml S)	
Beyreder	430 ± 470 " " "				
Weller	200-700 " " "				

für MDH

Laudahn	100-170 E/ml S	nach Wroblewski
Biochem.Abt.Boehringer	100-200 " " " "	"
Klein	20-60 AE	

Bestimmende Faktoren für die zu messenden Enzym- und Substrataktivitäten im Serum waren: Untersuchungstemperatur, Serumbezugsgröße, Zeiteinheit, Schichtdicke der Meßlösung

und Wellenlänge des Lichtes bei der Bestimmung der Extinktion.

Wir hielten uns an die Meßvorschriften der Firma Boehringer & Söhne, die den „Testkombinationen“ beilagen.

Als Normalwerte für die LDH-Aktivität im Serum setzten wir 96-241 Milli E/ml S bzw. 200-500 E/ml S n. WROBLEWSKI fest.

Die Angaben der Normalwerte der MDH-Aktivitäten im Serum von gesunden Personen lagen u.E. zu hoch. Auch LAUDAHN wies darauf hin. Die von amerikanischen Autoren (z.B. WROBLEWSKI) angegebenen Werte sollten daher nicht kritiklos übernommen werden.

Unsere MDH-Aktivitäten im Serum lagen durchweg zwischen 50-60 und 110 E/ml S. Bei stark fortgeschrittenem Krebswachstum mit bereits pathologisch einhergehenden LDH-Werten fanden wir die MDH in dem oben angegebenen Normalbereich (100-200 Einheiten).

Es ist uns unbekannt, wodurch diese niedrigen MDH-Aktivitäten im Serum bedingt waren; an eine evtl. stattfindende Hemmung der MDH-Synthese unter der Strahlentherapie müßte gedacht werden (KÄRCHER).

Im Blutserum von normalen Personen stellte ARMBRUSTER MS-Schwankungen von 6,76 mg % an verschiedenen Tagen fest und beobachtete Differenzen von 4,5 mg % am gleichen Tag. Er fand bei 76 % der untersuchten Personen einen Differenzwert von über 5 mg %.

Von unseren Pat. wiesen 94 % immer über 15 mg % erhöhte MS-Konzentrationen auf. Außerdem trat öfter bei den Doppelbestimmungen eine Meßdifferenz von 4-7 mg % auf. Woraus diese große Ungenauigkeit resultierte, ist uns unklar, zumal wir an der Spezifität und Genauigkeit der enzymatischen Analysemethoden nicht zweifeln wollen. Aber es ist ausgeschlossen, daß die hohen MS-Werte durch zu langes Stehenlassen der Serumproben entstanden, da wir sie auch bei frisch untersuchtem Blut fanden. Vielleicht kommt es bei dem Tumorgewebe, das eine erhöhte Glykolyse aufweist, zu einer vermehrten Ausschwemmung ins Blut, was den Anstieg des MS-Spiegels bedingt.

5.2 Das Problem der Fermententgleisung

Rein diagnostisch prägte KATSCH bereits 1923 den Begriff der Fermententgleisung und bezeichnete damit den pathologischen Übertritt von Fermenten ins Blut.

AMELUNG und HORN gelangten zu der Feststellung, daß der Aktivitätsanstieg eines Enzyms im Serum ohne großen Fehler auf einen z.Zt.der Blutentnahme stattfindenden vermehrten Fermenteinstrom bezogen werden darf.

Enzymentgleisungen treten in erster Linie bei Zell- und Gewebszerfall auf, aber auch bei Permeabilitätsstörungen der Zellmembranen. Die genauen Mechanismen sind noch nicht geklärt.

Relativ niedrige oder hohe Aktivitäten des einen Enzyms müssen nicht notwendigerweise ein paralleles Verhalten der übrigen Fermente ergeben. Wir fanden öfter eine isolierte MDH-Erniedrigung oder einen LDH-Aktivitätsanstieg.

5.3 Bedeutung der Ferment- und Substratbestimmungen für die Krebsdiagnostik und -therapie

Mit Hilfe der Verlaufskontrolle der Enzyme unter der Strahlenbehandlung gelang es uns, strahlensensible Tumoren von strahlenresistenten zu unterscheiden. Hierbei war die Bewegung der Fermentaktivitäten in den ersten drei Tagen nach der Erstbestrahlung ausschlaggebend. Nach KÄRCHER zeigen strahlensensible Tumoren einen starken Anstieg der Serumfermentaktivitäten bereits 1-3 und 6 Stunden nach der ersten Bestrahlung an. Die Werte können bis zu 24 Stunden weiter ansteigen. In fast allen Fällen trat ein steiler Abfall (bis in den Normalbereich) nach 48 Stunden ein.

OSWALD beschrieb bei Rattenganzkörperbestrahlung zwischen der 3.Stunde und dem 5.Tag nach der letzten Bestrahlung einen LDH-Aktivitätsabfall im Serum.

In den ersten Tagen nach Therapiebeginn fand HAUSS bei der Mehrzahl der Pat.einen Abfall der LDH-Werte, während-

dessen im weiteren Verlauf häufiger ein Wiederansteigen zu verzeichnen war.

Wir konnten nach der Erstbestrahlung vermehrt einen Abfall der LDH, MDH sowie MS im Blut beobachten, besonders 20-24 Stunden nach der ersten Strahlenapplikation. Dieser trat 2, 3 und 4 Tage nach der ersten verabreichten Strahledosis relativ geringer auf. Ab 3.Tag nach der Erstbestrahlung kam es bei mehreren Pat.wieder zu einer vermehrten MS-Ausschüttung ins Blut.

Diese unterschiedlichen Ergebnisse sind u.E.hauptsächlich durch den Zeitfaktor hervorgerufen, da HAUSS und wir nie die Strahlenreaktion im Blut in den ersten Stunden untersuchten und somit den von KÄRCHER beobachteten Aktivitätsanstieg vielleicht nicht mehr erfassen konnten.

Traten in den ersten drei bis vier Tagen nach der Erstbestrahlung stärkere Aktivitätsänderungen im Serum auf, so werteten wir dies als ein Ansprechen des Tumors auf die Therapie: wir hatten einen strahlensensiblen Tumor mit einer günstigen Prognose vor uns.

Demgegenüber fanden wir bei den Nachbestrahlungspatienten und einigen anderen Krebskranken in den ersten Tagen unter der Bestrahlung kaum Schwankungen der Enzyme und MS im Serum und deuteten dies mit KÄRCHER als das Vorliegen eines strahlenresistenten Gewebes.

Trotz Fortsetzung der Bestrahlung mit zunehmender Strahlenreaktion blieben bei unseren Untersuchungen die Fermentaktivitäten in den meisten Fällen im Normalbereich bis zum Abschluß der Behandlung, womit wir mit den Ergebnissen von RIMBACH und BONOW, KÄRCHER übereinstimmen.

Wir wollten mittels der weiteren wöchentlichen Kontrollen der LDH, MDH und MS im Serum ihre Veränderungen sowie den Krankheitsverlauf selbst und das Wirksamwerden der Strahlentherapie verfolgen.

Dabei konnten wir die Beobachtungen von KÄRCHER, HAUSS und RITTER, WEST, LÜHRS und NEGELEIN vollauf bestätigen: im Verlauf einer klinisch erfolgreichen Behandlung kam es zur Bewegung der Fermentaktivitäten zur Normalisierung

hin bzw. zum Aktivitätsabfall der Enzyme. Auch WROBLEWSKI, GOLD, MERTEN und SOLBACH werteten den unter der Therapie auftretenden LDH-Abfall als Zeichen eines klinischen Erfolges.

Eine klinische Verschlechterung kam - zwar nicht generell - im Ansteigen der Werte bis ins Pathologische hin zum Ausdruck.

Rezidive, Metastasierung oder Generalisierung konnten wir so bei einem Teil der Pat. durch einen plötzlichen LDH-Aktivitätsanstieg erkennen.

Lagen die gemessenen Werte immer im Normalbereich, so deutete dies, wie schon KÄRCHER und bei unseren Untersuchungen dann die Kontrolle bewies, auf eine relativ langsame Wachstumstendenz des Tumors hin.

Bei über 50 % unserer Pat. stieg die MDH rascher als die LDH an, war jedoch bei den gleichen Tumoren mit erhöhten LDH-Werten im Serum vor der Bestrahlung nicht pathologisch. Hier stimmten unsere Ergebnisse mit den Beobachtungen von KÄRCHER überein.

Der Milchsäure kommt nach unseren Beobachtungen im Rahmen der klinischen Strahlenforschung keine Bedeutung zu. Sie ist zu großen Schwankungen unterworfen, deren Ursachen uns zum größten Teil unbekannt sind. Darauf wies auch ARMBRUSTER hin.

Auch die Änderungen der MDH zeigten bei uns kein für das Krebswachstum und sein Ansprechen auf die Therapie charakteristisches Verhalten.

Während der Behandlung mit Röntgenstrahlen kam es zum Anstieg oder Abfall der Fermentwerte.

In 26,5 % beobachteten wir erhöhte LDH-Werte. Hiermit gingen wir mit den Ergebnissen von AMELUNG und HORN konform. Unter den 30 von uns untersuchten Pat. befanden sich 25 mit normalen LDH-Werten. Eine hohe LDH-Aktivität sprach im allgemeinen für Metastasierung oder Generalisierung, eine niedrige nicht dagegen.

Mit der fortlaufenden Kontrolle allein der LDH unter der Strahlentherapie ist uns u.E. ein zusätzliches Diagnostikum

gegeben, da wir an Hand dieser Fermentbewegung frühzeitiger bei einigen Krebskranken über die Reaktion des Tumorzprozesses etwas aussagen können, als dies die Röntgenuntersuchung z.B. kann. Hierbei ist allein jeder einzelne individuelle Kurvenverlauf für die Beurteilung von großer Bedeutung.

Mit unseren Untersuchungen konnten wir zum großen Teil die Ergebnisse von KÄRCHER, HAUSS und RITTER, ARMBRUSTER, LÜHRS und NEGELEIN, AMELUNG und HORN, WROBLEWSKI, MERTEN und SOLBACH bestätigen.

5.4 Prognostische Aussagemöglichkeit (bei bereits gesicherter Diagnose)

Nach den Untersuchungen von RIMBACH und BONOW, HILL und LEVI, ENGLHARDT-GÖLKEL und LÖBEL, LÜHRS und NEGELEIN, ROSE, WEST und ZIMMERMANN, WAISMANN und Mitarb., WILLIAMS und Mitarb. waren frühdiagnostische und prognostische Hinweise aus dem Verhalten der Serumenzymaktivitäten nicht ablesbar, da auch bei fortgeschrittenem Ca normale Enzymwerte im Serum vorhanden sein können.

Eine zweite Gruppe von Autoren bestätigte die prognostische Aussagemöglichkeit bei bereits gesicherter Diagnose, da erhebliche Aktivitätsanstiege den metastatischen Prozeß verrieten.

HAUSS und RITTER, GÖGGELE, KLAUS, LÜHRS und NEGELEIN, VETTER, WELLER, LEIPOLD, GSELL, OSWALD, WHITE, BECKER, EBNER und KÄRCHER fanden, daß große oder fortgeschrittene Tumoren bzw. deren Metastasierung und Generalisierung z.T. ganz erhebliche (LDH-)Aktivitätsanstiege im Serum zur Folge haben könnten, was jedoch nicht regelmäßig sein müßte. Das Tumorleiden hatte jedoch bereits zu einer Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes des Pat. geführt. Sechs unserer untersuchten Krebspat. wiesen erhöhte LDH-Werte auf und kamen unter oder kurz nach Beendigung der Strahlentherapie ad exitum; nur zwei andere mit normalen

LDH-Werten verstarben ebenfalls kurz nach Beendigung der Bestrahlungsserie.

Zusammenfassend sei herausgestellt: erhöhte LDH-Werte sind immer ein prognostisch sehr ungünstiges Zeichen. Vielleicht läßt sich sogar eine Beziehung zwischen der Höhe der Fermentaktivität und der Lebenszeit aufstellen, da wir besonders pathologische Werte präfinal fanden. Auch HESS, HOCH-LIGETI werteten hohe LDH-Werte prognostisch außerordentlich ungünstig.

Ebenfalls nach GOLD schienen die LDH-Untersuchungen nach der Behandlung prognostische Schlüsse zu erlauben.

Den von HESS und RAFTOPOULO angegebenen MDH-Anstieg bei malignen Neubildungen konnten wir nur insofern bestätigen, als wir statt sonst zu niedrigen MDH-Werten normale MDH-Aktivitäten feststellten.

5.5 Praktisch klinische Konsequenzen

Fermente sind nicht organspezifisch. Ihre Aktivitätsschwankungen sind nach HAUSS, HUG, LEPPELMANN als unspezifische Reaktion des Organismus aufzufassen. Bei allen akuten ausgedehnten Zellzerfallsvorgängen ist mit einem Aktivitätsanstieg der Enzyme im Serum zu rechnen; auf den Anstieg der LDH-Werte wies in diesem Zusammenhang OSWALD besonders hin.

So sind nach HAUSS und LEPPELMANN die Fermentuntersuchungen wegen ihrer Unspezifität für klinische Zwecke - z.B. die Diagnose am Krankenbett - unbedeutend.

Demgegenüber führte KÄRCHER als Gründe für enzymatische Verlaufskontrollen die gesteigerte Glykolyse, die geschädigte Atmung und die vermehrte Empfindlichkeit der Tumorzelle gegenüber ionisierenden Strahlen an, obwohl der Anstieg der glykolytischen Fermente im Serum für maligne Tumoren keineswegs spezifisch ist.

Auch WROBLEWSKI, GOLD, HAUSS, LÜHRS und DUBACH sind von dem großen Wert der Fermentuntersuchungen in der klinischen

Verlaufskontrolle überzeugt und der Auffassung, daß durch die Änderungen der LDH- und MDH-Aktivitäten ähnliche Verhältnisse für zahlreiche Krebsarten gegeben sind.

Ein gewisser Zusammenhang mit dem Stadium der Ca-Erkrankung liegt wahrscheinlich vor.

Hohe Serumfermentwerte und MS-Konzentrationen waren stets von ausgeprägtem allgemeinen Krankheitsgefühl, Appetitlosigkeit, Nausea und oft Emesis begleitet, dies wohl hauptsächlich im Sinne einer allgemeinen Strahlenreaktion. Außerdem traten die höchsten LDH-Werte präfinal auf. Mit unseren Untersuchungen stimmen die Ergebnisse von BECKER, EBNER und KÄRCHER, HOCH-LIGETI überein. Unsere Ausführungen wiesen darauf hin, daß die Notwendigkeit für getrennte Berechnungen erforderlich ist. Mit RIMBACH, BONOW, KÄRCHER müssen wir dies besonders hervorheben.

Während vor Beginn der Ca-Therapie die Berücksichtigung der primären Lokalisation mittels der Ferment- und Substratuntersuchungen nicht gegeben ist, so weisen die Fermentbestimmungen unter der Strahlenbehandlung auf die Strahlenempfindlichkeit des Tumors, seine Rezidivneigung, Metastasenbildung und damit Prognose hin. Auch nach Beendigung der Karzinomtherapie sind die Fermentaktivitäten für die prognostische Beurteilung der Erkrankung von Bedeutung.

Auf der Suche nach einer klinisch früh erfaßbaren Reaktion des Tumors auf die Strahlung und sein Wachstumsstadium sind u.E. die LDH-Aktivitätsbestimmungen im Serum nicht zu verwerfen.

Da uns Röntgenbild und Histologie sowie Histochemie erst längere Zeit nach der Einwirkung unserer therapeutisch durchgeführten Bestrahlung Auskunft über deren Erfolg geben, muß nach weiteren „tumorspezifischen“ Enzymen gesucht werden.

Es ist eine Tatsache, daß eine Tumordiagnose mit den bisher üblichen Fermentnachweisen nicht gegeben ist. Mit den Enzymveränderungen im Serum konnten bisher keine Beziehungen zur Lokalisation oder zur Wachstumstendenz des

Tumors gefunden werden.

Voraussetzung für die diagnostische Brauchbarkeit ist der getrennte Nachweis organspezifischer Fermente, da bisher den Untersuchungen die Spezifität fehlt. So müssen wir die Forderung nach der Suche organspezifischer Fermente mit KÄRCHER, WROBLEWSKI, RICHTERICH, GREENSTEIN, MERTEN und SOLBACH, GERLICH, RITTER, SCHRÖER unterstützen.

Trotzdem ist es mit der Enzymdiagnostik möglich, eine aussichtslos erscheinende Strahlenbehandlung nicht weiter zu betreiben. Außerdem gibt sie frühzeitig Aufschluß über das Ansprechen des Tumors auf die Strahlentherapie.

6 Zusammenfassung

=====

Untersucht wurde das Verhalten der Enzymaktivitäten der LDH und MDH sowie der Milchsäure im Serum krebskranker Patienten vor, während und nach der Bestrahlungsbehandlung mit konventionellen oder Megavoltstrahlungen. Insgesamt 30 Fälle wurden berücksichtigt, von denen 29 regelmäßig während des ganzen Bestrahlungszyklus kontrolliert wurden. Darunter befanden sich

- 7 Patienten mit Bronchial-Ca,
- 4 Patientinnen mit Mamma-Ca,
- 3 Patienten mit Blasen-Ca,
- 5 Patienten mit Magen-Darmtrakt-Ca,
- 1 Patient mit Melanoblastom,
- 1 Patient mit Sarkom,
- 2 Patienten mit Seminom und
- 6 Patienten mit versch.Ca sowie
- 1 Patientin mit Lymphogranulomatose.

Das Blut wurde zum größten Teil von nüchternen Patienten morgens aus der ungestauten oder nur kurz angestauten Armvene entnommen und bis zum Zentrifugieren bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die einzelnen Bestimmungen wurden möglichst 1-3 Stunden nach der Blutentnahme durchgeführt. War dies nicht möglich, so wurden die Proben bis zur Verarbeitung im Kühlschrank bei 4° C aufbewahrt, was keine Aktivitätsveränderung bewirkt.

Alle Messungen erfolgten mit den dazu hergestellten Testkombinationen der Firma Boehringer & Söhne, Mannheim, mit dem „Eppendorf“-Photometer nach der Methode von WARBURG bei 25° C. Es ergab sich bei den verschiedenen Patienten eine große Schwankungsbreite in den Fermentaktivitätswerten.

Klinisch verwertbar allein ist das Enzymogramm eines jeden einzelnen Patienten.

Sehr hohe Aktivitätswerte der LDH und/oder MDH sprechen für ein Fortschreiten des malignen Wachstums mit starkem

Anstieg kurz vor dem Tode; jedoch ein konträres Verhalten spricht nicht dagegen.

Bei den meisten Patienten (74 %) lagen die LDH-Werte im Bereich der Norm; die der MDH-Werte nur in 27 %.

Im Fermentdiagramm war meist ein Gipfel um den 20.Tag nach der Erstbestrahlung zu erkennen.

Die Milchsäure scheint u.E.zu großen Schwankungen unterworfen, um sie in die klinische Strahlenforschung mit einzubeziehen. In fast allen Fällen (94 %) waren die Milchsäurewerte bei unseren Untersuchungen erhöht.

Für die weiteren Fermentbestimmungen bei Krebskranken wäre zu berücksichtigen, daß man bei sehr hohen Aktivitätswerten die Bestrahlung am besten abbricht, da die Prognose bei diesen Patienten infaust ist.

Ein starkes Ansteigen der Fermente bei der Kontrolluntersuchung geht meist mit dem klinischen Bild konform: es spricht für eine Progredienz des malignen Geschehens.

Die Höhe der Fermentaktivitäten im Serum ist oft mit dem klinischen Befund sowie dem Allgemeinbefinden des Patienten in Einklang zu bringen.

7 Literaturverzeichnis

1. ABDERHALDEN, R.: Klinische Enzymologie. Stuttgart 1958
2. AMELUNG, D., H.D.HORN u.E.SCHRÖDER Klin.Wschr.36(1958) 963
Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Frage der Ferment-Elimination aus dem Serum
3. ARMBRUSTER, W., u.W.PULVER Therap.Umschau 18(1961) 68
Untersuchungen über den Milchsäuregehalt im Blutserum
4. BECKER, J., H.EBNER u.K.-H.KÄRCHER Strahlentherapie 109 (1959) 357
Neue Möglichkeiten zum Studium der klinischen Strahlenwirkung
5. BEYREDER, J.,u.H.RETTENBACHER-DÄUBNER Wien.klin.Wschr. 71 (1959) 686
Klinische Erfahrungen mit dem Fermentnachweis im Serum
6. Biochem.Abteilg der Fa.C.F.Boehringer & Söhne
Therap.Monat 2(1957) 54
Die Bedeutung der Milchsäurebestimmung für Forschung und klinische Medizin
7. BRUNS, F.H., BROSSWITZ, E., u.a.
Klin.Wschr.39 (1961) 342
Studien über die Ursachen des Enzymverlustes der geschädigten Zelle
8. DU MESNIL DE ROCHEMONT, R.: Lehrbuch der Strahlenheilkunde. Stuttgart: Enke 1958
9. ENGLHARDT-GÖLKEL, A., R.LÖBEL u.a.
Klin.Wschr.36 (1958) 462
Über das Verhalten und die Herkunft glykolytischer Serumenzyme beim Menschen und ihre diagnostische Bedeutung
10. GÖGGE, K.H. Therap.Monat 10 (1960) 254
Enzymaktivitäten im Serum: ihre Bedeutung und diagnostische Hilfe für den Arzt
11. GÖGGE, K.H. Med.Klinik 53 (1958) 933
Über die Fermentdiagnostik und ihre klinische Bedeutung
12. GOLD, J.A. Dis.Chest. 39 (1961) 62
Serum Enzymes in Bronchogenic Carcinoma and Other Pulmonary Diseases
13. GSELL, O. Münch.med.Wschr.100 (1958) 116
Fermente in der klinischen Diagnostik
14. HAUSS, W., U.GERLACH u.E.SCHÜRMEYER
Dt.med.Wschr.83 (1958) 1310
Über die Pathogenese und die klinische Bedeutung der Hyperfermentämie

15. HAUSS, W.H., u.H.J.LEPPELMANN
Klin.Wschr.35 (1957) 65
Über Änderung von Fermentaktivitäten im Serum als Aus-
druck einer unspezifischen Reaktion des Organismus
16. HAUSS, W.H., u.S.RITTER Mitt.-Dienst d.Ges.z.Bek.
d.Krebskrhth 3 (1959) 8; 1
Über Fermentbestimmungen im Serum von Krebskranken vor
und während der Behandlung mit Röntgenstrahlen und
Cytostatika
17. HESS, B. Verh.Dtsch.Ges.inn.Med.63(1957)541
Über Fermente der Glykolyse und des Zitronensäurezyklus
im menschlichen Serum, insbesondere bei Erkrankungen
der Leber
18. HESS, B. Biochem.Z. 328 (1956) 110
Über eine kinetisch-enzymatische Bestimmung der L(+)-
Milchsäure im menschlichen Serum u.anderen biologischen
Flüssigkeiten
19. HESS, B. Klin.Wschr.36 (1958) 985
Untersuchungen über die Heterogenität der Serumfermente
und ihre Verwendung als organspezifische Indicatoren
cellulärer Funktionen
20. HESS, B., u.R.RAFTOPOULO Dt.Arch.f.klin.Med.204(1957)97
Über die Äpfelsäuredehydrogenase im menschlichen Serum,
im Liquor cerebrospinalis u.a.Körperflüssigkeiten
21. HESS, B., u.S.J.WALTER Klin.Wschr.38 (1960) 1080
Über das Protein der Laktatdehydrogenase im menschl-
ichen Serum und Geweben
22. HESS, B., u.S.J.WALTER Klin.Wschr.39 (1961) 213
Absorptions-Methode zur Differenzierung der Laktatde-
hydrogenase sowie anderer löslicher Fermente und Pro-
teine in Serum und Geweben
23. HOCH-LIGETI, C. Cancer 15, 1962, 818
Effect of Irradiation and Operation on Serum Lactic
Dehydrogenase and Glutamic Oxalacetic Transaminase
in Patients with Malignant Tumors
24. HOHORST, H.J. Biochem.Z. 328 (1957) 509
Enzymatische Bestimmung von L(+)-Milchsäure
25. HUG, O., u.J.WOLF Strahlentherapie. Sonderbd 35
(1956) 209
Das Verhalten eines Fermentsystems unter und nach
Röntgenbestrahlung
26. JANKER, R., u.K.ROSSMANN: Grundriß der Röntgenthera-
pie. Berlin: Springer 1958
27. KÄRCHER, K.-H. Fortschr.Med.80(1962) 12: 451
Die klinisch-biologische Untersuchung der Wirkung
ionisierender Strahlen
28. KÄRCHER, K.-H. Ärztl.Forsch.16 (1962) I: 38
Die Bedeutung der Enzymdiagnostik in der Strahlen-
therapie

29. KÄRCHER, K.-H., u.J.BECKER
Radiologe 2 (1962) 250
Biochemische Verlaufskontrolle strahlenbehandelter Patienten
30. KÄRCHER, K.-H. Strahlentherap.118 (1962) 250
Enzymatische und histochemische Veränderungen nach
Einwirkung ionisierender Strahlen
Teil I: Die Bedeutung der Untersuchung verschiedener
Fermente im Serum Tumorkranker während der Strahlen-
therapie
31. KLAUS, D. Ärztl.Mitt.46 (1961) 8: 445
Differentialdiagnostische Möglichkeiten mittels Serum-
fermentbestimmungen
32. KLEIN, H.G. Wien.med.Wschr.109 (1959) 179
Routinemäßige Fermentdiagnostik
33. KUBOWITZ u.OTT Biochem.Zschr.314 (1943) 94
Isolierung und Kristallisation eines Gärungsfermentes
aus Tumoren
34. LAUDAHN, G. Therap.Monat 1960, 190
Moderne Enzymdiagnostik in der Klinik
35. LEIPOLD, H., u.H.WUST Dt.med.Wschr.86 (1961) 1341
Bedeutung und Grenzen der quantitativen Fermentdiagno-
stik im Serum
36. LÜHRS, W., u.E.NEGELEIN Klin.Wschr.34 (1956) 148
Über das Vorkommen von Milchsäurehydrogenase im Serum
krebskranker Patienten
37. MAIWALD, K.H. Therap.Monat 1957, 302
Enzymstörungen: klinische Befunde und diagnostische
Möglichkeiten
38. MERTEN, R., u.H.G.SOLBACH Klin.Wschr.39 (1961) 222
Enzymverteilungsmuster des glykolytischen Systems und
des Zitronensäurezyklus im Plasma Krebskranker
39. MERTEN, R., u.H.G.SOLBACH Mitteil.-D.d.Gesellsch.z.
Bek.d.Krebskrhthn 1961 Bd 2,H.5/6,351
Die Laktatdehydrogenase im Serum Krebskranker im Früh-
und Spätstadium
40. MERTEN, R., u.H.G.SOLBACH Mitteil.-D.d.Gesellsch.z.
Bek.d.Krebskrhthn 1960 Bd 2,H.1, 1
Enzymverteilungsmuster des glykolyt.Systems und des
Zitronensäurezyklus im Plasma Krebskranker
41. OSWALD, H., P.G.GÜNTHER u.a.
Strahlentherap.109 (1959) 331
Über den Einfluß von Röntgenganzkörperbestrahlungen
auf die Aktivität der Milchsäuredehydrogenase sowie
Glutaminsäure-Oxalelessigsäure- und Glutaminsäure-Brenz-
traubensäure-Transaminase im Blutserum bei Ratten
42. PETRONIO, L., B.AULISA u.a.
Arch.De Vecchi Anat.Path.34(1960)29
Der Enzymgehalt verschiedener maligner Gewebe und ihre
Beziehung zur Enzymaktivität des Serums

43. RICHTERICH, R.: Enzymopathologie. Enzyme in Klinik und Forschung. Berlin: Springer 1958
44. RIESSBECK, K.H. Strahlentherap.105 (1958) 143
Beitrag zur Allgemeinwirkung bei der lokalen therapeutischen Anwendung ionisierender Strahlen
45. RIMBACH, E., u.A.BONOW Zbl.Gynäk.83 (1961) 987
Serumfermentuntersuchungen bei Karzinomkranken
46. ROSE, A., M.WEST u.H.J.ZIMMERMANN
Cancer 14 (1961) 726
Serum Enzymes in Disease
47. SCHACHINGER, L. Ärztl.Forsch.16 (1962) 262
Die Beeinflussung der Kinetik von Enzymreaktionen durch ionisierende Strahlen
48. SÜDHOF, H., u.E.WÖTZEL Klin.Wschr.38 (1960) 1165
Über die Haltbarkeit von zur Enzymaktivitätsbestimmung vorgesehener Serumproben
49. VETTER, K., H.GRIESCHE Z.ges.inn.Med.16 (1961) 359
Serumfermente und ihr Verhalten unter physiologischen Bedingungen
50. VETTER, K., u.G.MOHNKE Dtsch.Gesundheitswes.15(1960)11¹⁰
Fermentdiagnostik in der Klinik.
T.I: Allgemeines über Fermente und ihre Bestimmungsmethode
T.II: Diagnostische Anwendung in der Klinik
51. WARBURG, O.: Stoffwechsel der Tumoren. Berlin: Springer
1926
52. WELLER, H. Rö-Lab.Praxis 13 (1960)3: L 39
Die klinisch wichtigsten Fermente des menschlichen Bluteserums
53. WEST, Philip M. Brit.J.Radiol.25 (1952) 44
Systemic Enzyme Changes Induced by Radiation Therapy of Malignant Tumors
54. WHITE, L. J.Nat.Canc.Inst.21 (1958) 671
Serum Enzymes II. Glycolytic Enzymes in Patients with Cancer and Other Diseases
55. WIDERÖE, R. Ärztl.Forsch.16 (1962) 598
Grundlagen und Technik der Megavolttherapie
56. WIELAND, Th., u.G.PFLEIDERER Biochem.Z.329(1957) 112
Nachweis der Heterogenität von Milchsäuredehydrogenasen verschiedener Ursprungs durch Trägerelektrophorese
57. WROBLEWSKI, F. Med.Clin.North.Amer.45 (1961) 513
Die Lactatdehydrogenase in der Krebsdiagnose

Lebenslauf

Am 26.12.1938 wurde ich als drittes von fünf Kindern des Studienrats Hans Löwe und seiner Ehefrau Ilse, geb.Förster, in Leipzig geboren.

Von 1945 bis 1953 besuchte ich die Grundschule. Anschließend war ich Schülerin der Herder-Oberschule in Leipzig. Nach Beendigung des 11.Schuljahres arbeitete ich ein Jahr praktisch als Hilfsschwester und anschließend als Sprechstundenhilfe und Röntgenschwester.

Mein letztes Oberschuljahr absolvierte ich an der Herder-Oberschule in Leipzig, wo ich mein Abitur bestand. Seit September 1958 wohne ich in Hanau am Main. Vom Oktober 1958 bis März 1959 besuchte ich den Sonderlehrgang für SBZ-Abiturienten am Frankfurter Lessing-Gymnasium.

Seit April 1959 bin ich ordentliche Studierende der Universität Frankfurt/Main.

Maria Löwe

Hanau, den 26.6.65

Steinheimer Str.22

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten der Universität Frankfurt/Main:

Starck	Kootz
Ortmann	Güntz
Frick	Boenninghaus
Müser	Strnad
Royen	Hellriegel
Egle	Thiel
Halbsguth	Otto
Giersberg	Rossberg
Wezler	Amelung
Heinz, E.	Pirlet
Schmith	Frey
Holtz	Hirsch
Hoff	Rajewsky
Heller	Landes
Brehm	Herrmann
Artelt	Leonhardi
Rotter	Zimmermann
Herzberg	Westermann
Betke	Weisse
Jürgens	Gerchow
Radenbach	Käser
Geißendörfer	Schwenzer
Zutt	Lieb
Frowein	Mittermaier
Kulenkampff	v.Reckow
Christ	Schümann
Graff	Grüner

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Klinische Untersuchungen über fermentative Störungen während der Strahlenbehandlung mit konventionellen Röntgen- und Megavolt-Strahlen

in dem Universitäts-Röntgen-Institut in Frankfurt/Main unter Leitung von Professor Dr.med.Werner Hellriegel ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Hanau, den 26.6.65

Ursula Löwe

